



# Méthémoglobinémie chez les brûlés graves : impact du Nitrate de cérium associé à de la Sulfadiazine argentique

Solène Paul-Girot

## ► To cite this version:

Solène Paul-Girot. Méthémoglobinémie chez les brûlés graves : impact du Nitrate de cérium associé à de la Sulfadiazine argentique. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01231050

**HAL Id: dumas-01231050**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01231050>**

Submitted on 19 Nov 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° 80

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE**  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Spécialité anesthésie – réanimation

Méthémoglobinémie chez les brûlés graves : impact du Nitrate de  
cérium associé à de la Sulfadiazine argentique

Présentée et soutenue publiquement  
le 29 juin 2015

Par

***Solène PAUL-GIROT***

Née le 5 février 1986 à Angers (49)

Dirigée par M. Le Professeur Thomas Leclerc, Professeur agrégé du Val-De-Grâce

Jury :

M. Le Professeur Benoît Plaud, PU-PH .....Président

Mme Le Professeur Isabelle Constant, PU-PH

M. Le Professeur Bruno Megarbane, PU-PH

M. Le Professeur Matthieu Legrand, MCU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

## REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Professeur Benoît PLAUD**

**Professeur des Universités Praticien Hospitalier,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur Thomas LECLERC**

**Professeur agrégé du Val-de-Grâce,**

Je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir dirigé ma thèse. Je vous remercie également pour votre grande implication, dont la réalisation des statistiques, malgré votre emploi du temps surchargé.

**A Madame le Professeur Isabelle CONSTANT**

**Professeur des Universités Praticien Hospitalier,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury, et de l'intérêt que vous portez à ce travail.

**A Monsieur le Professeur Bruno MEGARBANE**

**Professeur des Universités Praticien Hospitalier,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury. Vous avez accepté avec enthousiasme de juger ce travail.

**A Monsieur le Docteur Matthieu LEGRAND**

**Maître de Conférences des Universités Praticien Hospitalier,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de faire partie de ce jury, et de juger ce travail.

**Aux Anesthésistes-Réanimateurs** qui m'ont tant enseigné au cours de mon internat. Je les remercie pour leur patience, leurs conseils et leurs encouragements.

**Aux infirmier(e)s et aides soignant(e)s** qui m'ont beaucoup appris.

**A mes compagnons d'internat** qui sont devenus des amis et qui m'ont accompagné durant ces 5 années.

**A mes amis de longue date** : j'aimerais leur dire ô combien j'apprécie leur présence à mes côtés, ces moments partagés, les confidences, les doutes, les réussites, les rires et les encouragements.

**A ma famille** pour leur soutien depuis des années.

**A mon mari** Cyril, ma moitié, mon âme sœur, et à notre adorable fille Héloïse.

## **ECOLE DU VAL-DE-GRACE**

### **A Monsieur le Médecin Général Inspecteur François PONS**

Directeur de l'École du Val-de-Grâce

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Officier de la Légion d'Honneur

Commandeur de l'Ordre National de Mérite

Récompenses pour travaux scientifiques et techniques - échelon argent

Médaille d'Honneur du Service de Santé des Armées

### **A Monsieur le Médecin Général Jean-Bertrand NOTTET**

Directeur adjoint de l'Ecole du Val de Grâce

Professeur agrégé du Val de Grâce

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Chevalier des Palmes académiques

# TABLE DES MATIERES

<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>6</b>
<b>2. GENERALITES .....</b>	<b>7</b>
2. 1. Epidémiologie .....	7
2.1.1. Epidémiologie générale.....	7
2.1.2. Epidémiologie du CTB de l’HIA Percy.....	7
2. 2. Brûlure.....	8
2.2.1. Degré et surface cutanée brûlée.....	8
2.2.2. Physiopathologie.....	11
2.2.3. Prise en charge locale initiale.....	13
2. 3. Flammacérium.....	14
2. 4. Méthémoglobine.....	16
2.4.1. Physiopathologie.....	16
2.4.2. Diagnostic clinique et paraclinique.....	21
2.4.3. Traitement.....	24
2. 5. Intérêt de l’étude.....	27
<b>3. PATIENTS ET METHODES.....</b>	<b>30</b>
3. 1. But de l’étude.....	30
3. 2. Conception de l’étude et site de réalisation.....	30
3. 3. Standard de soins.....	30
3. 4. Population étudiée.....	32
3. 5. Recueil des données.....	33
3. 6. Critère de jugement principal.....	34
3. 7. Analyse statistique.....	35
<b>4. RESULTATS.....</b>	<b>37</b>
4. 1. Diagramme de flux.....	37
4. 2. Population étudiée.....	37
4. 3. Incidence et caractéristiques des MetHb .....	39
4. 4. Données d’exposition aux traitements à risque de MetHb.....	41
4. 5. Lien entre MetHb et exposition aux traitements.....	42
<b>5. DISCUSSION.....</b>	<b>45</b>
5. 1. Gravité des brûlures.....	45
5. 2. Méthémoglobinémie.....	45
5. 3. Imputabilité au Flammacérium et aux autres facteurs de risque étudié.....	46
5. 4. Limites de l’étude.....	47
5. 5. Conséquences pour la pratique clinique et perspectives.....	48
<b>6. CONCLUSION.....</b>	<b>49</b>
<b>7. REFERENCES.....</b>	<b>50</b>
<b>8. TABLE DES TABLEAUX ET DES FIGURES.....</b>	<b>53</b>

<b>9. ANNEXES.....</b>	<b>54</b>
Annexe 1 : règle neuf de Wallace .....	54
Annexe 2 : gaz asphyxiants .....	54
Annexe 3 : gaz irritants.....	55
Annexe 4 : accord du comité d'éthique.....	56
<b>10. SERMENT D'HIPPOCRATE.....</b>	<b>57</b>
<b>11. LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>58</b>
<b>12. RESUME.....</b>	<b>59</b>

## 1. INTRODUCTION

En France, environ 9000 patients sont hospitalisés chaque année dans un centre de traitement des brûlés. Parmi ces patients, 12% présentent une brûlure grave [1].

Chez les patients présentant une surface cutanée brûlée de plus de 30%, le Flammacérium, association de sulfadiazine argentique et de nitrate de cérium, est un traitement local intéressant car il permet de réaliser des excisions successives différées. Cette stratégie est largement utilisée au centre de traitement des brûlés (CTB) de l'hôpital d'instruction des armées (HIA) Percy. Selon l'étude de Kath [2], le Flammacérium serait pourtant à l'origine d'une méthémoglobinémie pouvant être à l'origine d'effets secondaires sérieux allant de la simple hypoxémie à l'arrêt cardiaque. Malgré les limites de cette étude et une littérature pauvre sur le sujet, la crainte de cette complication conduit certaines équipes médicales à rejeter l'usage du Flammacérium, ce qui leur impose de s'en tenir strictement à une stratégie d'excision précoce étendue des lésions.

Afin de mieux connaître la balance bénéfice-risque du Flammacérium et d'opter ainsi pour la plus pertinente de ces deux stratégies de prise en charge, nous avons cherché, à l'aide d'une étude rétrospective, à déterminer le niveau réel d'association entre le traitement par Flammacérium et la méthémoglobinémie lorsqu'on prend en compte les autres facteurs potentiels de méthémoglobinémie.



## **2. GENERALITES**

### **2. 1. EPIDEMIOLOGIE**

#### 2.1.1. Epidémiologie générale

A partir des données de 2011 du programme de médicalisation des systèmes d'information en médecine, l'InVS a réalisé une étude sur le profil sociodémographique des brûlés en France. 8670 patients ont été inclus. Le sex ratio homme/femme (63%/37%) était de 1.7. Près d'un brûlé sur 4 était un enfant de moins de 3 ans. L'âge moyen était de 30 ans. 12% des patients ont été victimes d'une brûlure grave. La surface cutanée brûlée totale augmentait en fonction de l'âge. La durée d'hospitalisation moyenne était de 13,1 jours. Chez les sujets ayant une brûlure grave, la durée moyenne d'hospitalisation était de 39,9 jours. Plus du tiers des patients ont été hospitalisés pendant l'été, entre Mai et Août. Les patients de moins d'un an et de plus de 50 ans étaient hospitalisés majoritairement l'hiver. Le taux de létalité était de 2.5% avec un âge moyen de 63,7 ans [1].

#### 2.1.2. Epidémiologie du CTB de l'HIA Percy

Le bassin de population concerne par ordre de fréquence la région Île-de-France, la région Normandie, puis la région Centre. Ce service possède une capacité de 16 lits dont 8 de Réanimation et 8 de soins continus ainsi que 2 salles de bloc opératoire. Chaque année, environ 185 patients (dont 1/3 sont des brûlés graves) sont hospitalisés. En un an, 440 chirurgies spécialisées et 2500 pansements de brûlures sont réalisés. La moyenne d'âge est de 45 ans. La majorité des patients sont de sexe masculin. En Réanimation, la mortalité avoisine les 20% contre 1,5% dans l'unité de soins continus.

Près de 59 % des patients hospitalisés au CTB Percy ont une SCB totale supérieure à 30 %, dont environ 13 % ont une SCB totale supérieure à 50 %.

## 2. 2. BRULURES

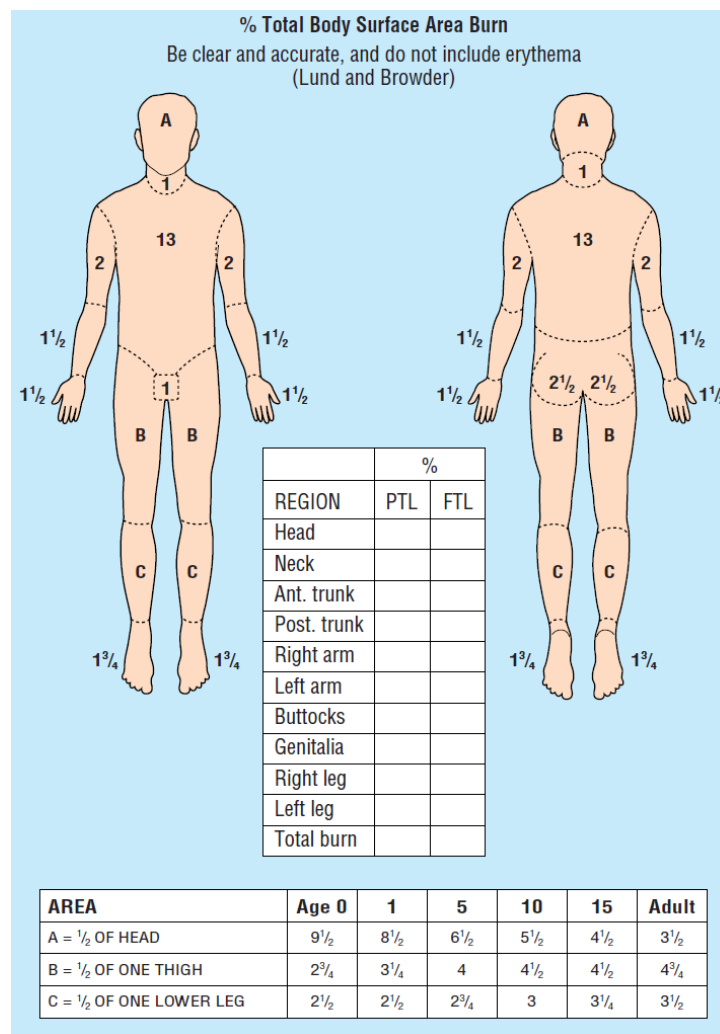
Une brûlure est une lésion de la peau ou des muqueuses provoquée par l'exposition à une chaleur intense ou par le contact avec un agent physique ou chimique. Elle est caractérisée à la fois par sa surface, par sa profondeur et par sa localisation (fonctionnelle ou non). On peut ainsi déterminer la gravité de la brûlure. Le terrain du patient, l'atteinte des voies aériennes et l'association avec d'autres lésions (par exemple les polytraumatisés) doivent notamment être pris en compte.

### 2.2.1. Degré et surface cutanée brûlée

La **surface cutanée brûlée** est une destruction tissulaire brutale. Il s'agit du principal paramètre déterminant la sévérité des répercussions générales de la brûlure (pertes hydro-électrolytiques et thermiques par exemple). Elle est calculée en pourcentage de la surface corporelle totale à l'aide de règles et schémas préétablis. Quelle que soit la méthode choisie, l'évaluation de la surface cutanée brûlée reste approximative et donc imparfaite.

En pré-hospitalier, la règle des neuf de Wallace est la plus facile à utiliser [Annexe 1]. Elle est cependant peu adaptée à l'évaluation des brûlures de petites dimensions ou celles disséminées sur toute la surface corporelle. La paume d'une main du patient représente environ 1% de sa surface corporelle totale. Ceci représente une unité simple facilitant le calcul.

Des schémas plus précis tenant compte de l'âge (Méthode de Lund et Browder) permettent d'affiner cette évaluation lors de l'admission.



**Figure 1 : Estimation de la surface cutanée brûlée par la Méthode de Lund et Browder pour l'enfant et l'adulte [3]**

Il existe d'autres moyens d'évaluation :

- La série des moitiés [4] : cette règle consiste à obtenir une surface cutanée brûlée approximative et donc un triage rapide. La face antérieure du patient représente 50% de la surface cutanée totale, tout comme la face postérieure. La SCB dépasse les 50% si le patient est brûlé sur les 2 faces. Si la patient est brûlé sur moins de 50%, on divise la SCB en deux. Si la SCB cutanée brûlée dépasse cette moitié, le patient est brûlé entre 25 et 50%. En divisant encore par deux, le patient est brûlé entre 12,5 et 25%.

- Outils informatiques

La classification du **degré des brûlures** est difficile devant l'existence d'un continuum de la surface cutanée brûlée. Une peau brûlée peut comporter plusieurs degrés de brûlure.

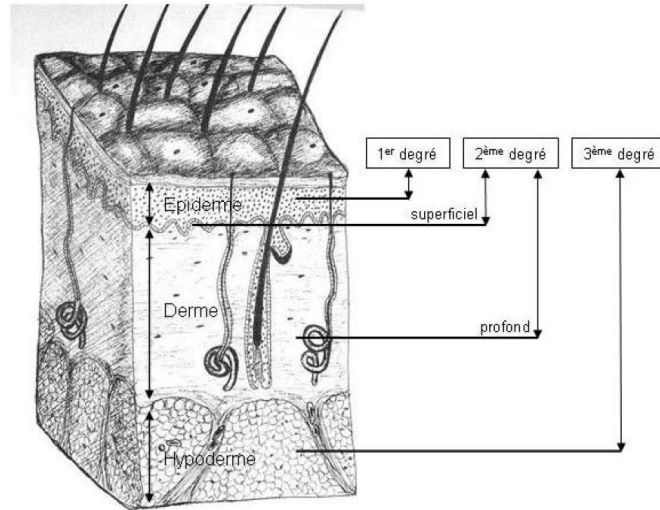
On peut distinguer trois degrés de profondeur de brûlures :

· Le *premier degré* correspond à une lésion isolée de l'épiderme qui cicatrise spontanément en quelques jours sans séquelles. Elle se caractérise par un érythème douloureux. Elle n'intervient pas dans le calcul de la surface brûlée totale car elle n'induit que peu de perturbations hydro-électrolytiques. La cicatrisation se fait en 3 à 4 jours.

· Le *deuxième degré* correspond à une lésion complète de l'épiderme associée à une atteinte plus ou moins profonde du derme, dont la caractéristique pathognomonique est la présence de phlyctènes. On décrit le deuxième degré superficiel lorsque l'épiderme est détruit jusqu'à la membrane basale. La cicatrisation est obtenue en une à deux semaines, habituellement sans séquelles. Le deuxième degré profond se caractérise par une atteinte importante du derme, laissant intactes les annexes pilo-sébacées et les glandes sudoripares. Dans ce cas, la cicatrisation est incertaine, demande plus de deux semaines et entraîne une cicatrice indélébile. La distinction clinique de ces deux profondeurs se fait sur l'aspect et la sensibilité du plancher de la phlyctène après son excision. Dans les lésions superficielles, ce plancher apparaît rouge, bien vascularisé, excessivement sensible et spontanément douloureux. Au contraire, dans les lésions du deuxième degré profond, le plancher est blanc-rosé, mal vascularisé et présente une sensibilité diminuée. La cicatrisation se fait en moins de 10 jours pour une brûlure du second degré superficiel et plus lente dans le cas d'une brûlure du second degré profond.

· Les brûlures du *troisième degré* atteignent la totalité des structures de la peau, détruisant l'épiderme, le derme et parfois l'hypoderme, les muscles ou même les tendons et les os sous-jacents. La peau brûlée reste adhérente, de couleur variable et n'a plus aucune sensibilité. Aucune cicatrisation n'est alors possible : la guérison ne peut être obtenue que par la réalisation d'une excision de la nécrose suivie de la pose d'une autogreffe. Le Flammacérium est utilisé lorsque la surface cutanée est brûlée au second degré profond et troisième degré sur plus de 30% de la surface cutanée totale.

Les brûlures sont **graves** lorsqu'elles sont supérieures à 30% de la surface cutanée totale chez l'adulte ou supérieure à 20% de la surface cutanée totale chez un enfant de moins de 5 ans [5-7]. Néanmoins pour définir la gravité de la brûlure, ces pourcentages de SCB ne sont pas consensuels (20 à 30% selon la littérature). On la considère notamment grave si elle est profonde et localisée au niveau des voies aériennes ou sur une zone fonctionnelle (face, cou, mains, plis de flexion articulaire, périnée, organes génitaux externes) [8].



**Figure 2 : Correspondance histologique des différentes profondeurs de brûlure**

### 2.2.2. Physiopathologie

#### - Maladie locale et générale

La brûlure est une **atteinte locale** caractérisée par son étendue, sa surface et sa localisation. Selon la gravité (à partir de 20% de surface cutanée brûlée), elle a des **répercussions générales** se distinguant en deux phases : la phase hydro-électrolytique et la phase métabolique.

La **phase hydro-électrolytique** (24-48h) dite phase de choc repose sur deux phénomènes : la fuite vasculaire et l'augmentation de la perméabilité capillaire au sodium. Elle a pour conséquence une hypovolémie par déficit en protéines (plasmorragie), compliquée d'un choc avec une hypoperfusion périphérique et donc d'une hypoxie tissulaire (acidose métabolique avec hyperlactatémie). Un œdème généralisé se constitue pouvant être à l'origine d'une compression vasculo-nerveuse (syndrome des loges). Sur le plan endocrinien, la sécrétion d'aldostérone est à l'origine d'une rétention du sodium. La sécrétion d'ADH (hormone anti-diurétique) entraîne la résorption tubulaire rénale d'eau.

En cas de *brûlures respiratoires*, il existe des lésions directes et indirectes. Les lésions directes sont dues aux vapeurs chaudes (lésions thermiques du nasopharynx et de l'oropharynx) et aux fumées (brûlure chimique de l'arbre bronchique secondaire à des produits toxiques présents dans la fumée). Les lésions indirectes sont secondaires à la libération précoce de médiateurs vaso-actifs et broncho-constricteurs issus de l'inflammation de la brûlure. Cette réaction est proportionnelle à la profondeur et à la surface cutanée brûlée.

La **phase métabolique** (après 48h) est une réaction neuroendocrinienne à l'agression caractérisée par une réaction inflammatoire généralisée (SIRS : syndrome inflammatoire de réponse systémique). Le SIRS est lié à une dysrégulation du système immunitaire à l'origine d'une cascade incontrôlée de sécrétion de cytokines. Il peut être à l'origine d'une agression pulmonaire (ALI : acute lung injury), d'un œdème digestif, d'une atteinte rénale (AKI : acute kidney injury), mais aussi d'une atteinte hépatique ou immunitaire [9]. Les besoins métaboliques et les risques infectieux sont fortement augmentés. La qualité de la cicatrisation repose sur une réanimation nutritionnelle adaptée. La prévention des infections, première cause de mortalité chez les brûlés, est importante.

#### - Fraction toxique

En 1898, Bardeen a suggéré qu'une toxicité était à l'origine d'une inflammation interne chez les brûlés. Par la suite, une endotoxine a été suspectée comme à l'origine des perturbations inflammatoires [10]. Néanmoins, malgré l'administration de sérum anti-endotoxine, aucune diminution de la mortalité n'a été reportée [11].

En réalité, la physiopathologie de la brûlure reposerait sur une association de fractions toxiques. L'une d'entre elle, le **LPC (Lipid Protein Complex)**, a été découverte en 1971. Il s'agit d'une fraction toxique de haut poids moléculaire. Elle comprend un polymère de trois agrégats, comprenant chacun six sous-unités polypeptidiques différentes ayant des affinités pour les lipides [12]. Le LPC a une affinité pour toutes les membranes cellulaires [13]. A des doses sublétales, le LPC provoque une diminution de la résistance immunitaire chez les souris [13]. Le sérum anti-LPC non seulement prévient les désordres métaboliques et immunitaires induits par l'injection de toxine, mais aussi prévient la mort par brûlure thermique. Cette découverte souligne que la cascade d'événements anormaux observés après les brûlures est la conséquence du seul LPC.

La découverte de ce complexe impliquait un changement radical dans la compréhension du traitement chirurgical. L'excision des escarres devait être pratiquée beaucoup plus tôt qu'il n'était admis auparavant pour supprimer la toxicité et empêcher que le LPC ne passe dans la circulation. La pratique des excisions précoces (avant la 72ème heure) a permis une augmentation significative de la survie des patients [14-16].

### 2.2.3. Prise en charge locale initiale :

Dans le cadre des lésions du 2<sup>ème</sup> degré et du 3<sup>ème</sup> degré, un nettoyage, une détersion, un parage puis une désinfection sont faits lors de la prise en charge initiale.

La surface cutanée brûlée est recouverte de Flammazine dans le cadre des brûlures superficielles et de Flammacérium en couche épaisse dans le cadre des brûlures profondes. Le Flammacérium permet de retarder le geste chirurgical en cas de brûlures étendues ou multiples et d'éviter les surinfections [17-19]. Le spectre du Flammacérium est large couvrant la plupart des cocci gram positifs, qui seront les premiers à coloniser la brûlure par contiguïté, et la plupart des bacilles gram négatifs. La durée de vie du pansement par sulfadiazine est de 6 à 24 heures. Devant l'absence de données en faveur d'une antibioprophylaxie, le risque d'antibiothérapie ultérieure et de sélection de résistances, l'antibioprophylaxie de la brûlure n'a pas d'indication [20-22]. La recherche d'une immunisation antitétanique reste néanmoins systématique. Une incision de décharge peut être nécessaire lorsque les lésions sont circulaires (membres, thorax, cou).

Dans le Centre de Traitement des Brûlés de l'HIA Percy, les pansements sont refaits quotidiennement pendant une semaine puis espacés en fonction de l'évolution locale jusqu'à cicatrisation. L'absence d'évolution spontanée favorable, dans le cas des brûlures du 3<sup>ème</sup> degré profond et de certaines brûlures du 2<sup>ème</sup> degré profond, impose une escarrotomie au bloc opératoire suivie d'une greffe. Après chaque opération, la surface cutanée brûlée traitée diminue en fonction de la surface opérée. Comme expliqué précédemment, une excision-greffe précoce doit être réalisée dans la première semaine suivant une brûlure du 3<sup>ème</sup> degré afin de limiter la propagation des fractions toxiques dans la peau brûlée. Cet acte chirurgical permet ainsi de diminuer les conséquences générales de la brûlure, les surinfections et d'améliorer notamment le pronostic fonctionnel [15;23;24].

En cas de surface cutanée brûlée importante, une excision étagée doit être envisagée. Elle permet de réduire le risque hémorragique [25]. Afin de diminuer la quantité de complexes lipo-protéiques dans les tissus brûlés entre les différentes excisions, l'utilisation de Flammacérium est primordiale.

## 2. 3. FLAMMACERIUM

Depuis 1976, le Flammacérium est un traitement local, sous forme de crème, des surfaces cutanées brûlées profondes et étendues de plus de 30% [18;25;26].

L'application se fait par des couches de crème de 2 à 3 mm sous des compresses stériles sèches. Les pansements doivent être refaits quotidiennement lors de la prise en charge initiale. Il a la particularité d'avoir une propriété anti-infectieuse, bactéricide et bactériostatique, par l'action synergique de la Sulfadiazine argentique et du Nitrate de cérium. L'association du Cérium à la Sulfadiazine argentique permet de diviser par deux le nombre d'infection des plaies ainsi que les septicémies, et de diminuer ainsi de 50% la mortalité [19;27]. Il permet notamment de retarder le geste chirurgical lors des brûlures étendues ou multiples [28]. Il est conditionné dans des pots de 500g de crème stérile composés d'1 g de Sulfadiazine argentique et de 2,2 g de Flammacérium pour 100 g de crème.

La **Sulfadiazine argentique** est une substance qui exerce une action bactériostatique et bactéricide sur les micro-organismes gram-positifs tels que le *Staphylococcus aureus*, et surtout sur les micro-organismes gram-négatifs tels que le *Pseudomonas aeruginosa*, l'*Aerobacter aerogenes* et la *Klebsiella pneumoniae* [29;30]. Une résistance se développe très rarement.

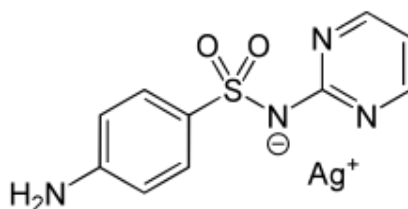
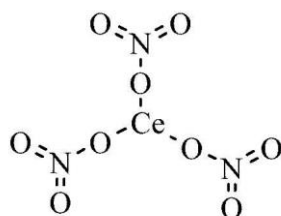


Figure 3 : Sulfadiazine argentique

Le **Nitrate de cérium** renforce les propriétés antibactériennes de la sulfadiazine argentique et favorise la formation d'une croûte, ce qui a pour effet de réduire les pertes hydriques et caloriques. En présence de bactéries à une concentration supérieure à  $10^6$  ou  $10^7$  germes/mm<sup>3</sup>, l'ion nitrate est transformé en ion nitrite NO<sub>2</sub><sup>-</sup>. En milieu acide, l'ion nitrite est converti en oxyde nitrique NO, puis en ion peroxynitrite ONOO<sup>-</sup>, au fort pouvoir bactéricide.

Par ailleurs, en maintenant longtemps une escarre chirurgicale, il permet de choisir l'heure de l'intervention [28]. Il favorise une réépithélialisation spontanée.





**Figure 4 : Nitrate de cérium**

Chez des patients aux brûlures étendues ou multiples, l'excision précoce de la totalité des brûlures ne peut être réalisée. Une excision chimique a dès lors toute son importance. Il y a près de trente ans, l'utilisation du nitrate de cérium a été envisagée. Selon les tests in vitro, les meilleurs résultats étaient obtenus avec la sulfadiazine argentique. Cependant, en clinique, des taux de survie supérieurs à ceux qui étaient attendus ont été retrouvés avec l'utilisation de **nitrate de cérium** [19]. Peu après, il a été découvert que le cérium présentait une forte affinité pour le LPC de la peau brûlée puisqu'il neutralisait le principe toxique dans des fragments de peau brûlée [31;32]. Ce métal trivalent fixait et dénaturait les lipoprotéines les rendant insolubles et incapables de migrer dans la circulation à partir des escarres. De ce fait, le traitement immédiat des brûlés par un bain de nitrate de cérium a été institué dans un centre, ce qui a permis la survie de patients âgés dont le pronostic vital était très péjoratif [33]. Le taux de survie avec l'utilisation du cérium est élevé quand on le compare à celui obtenu avec les traitements standards au cours des cinquante dernières années. Chez la souris, l'application locale de cérium a la même action que l'excision immédiate dans la prévention du développement tardif de la déficience du système immunitaire [34;35]. Chez les patients brûlés, après l'addition de nitrate de cérium dans les bains à l'admission, la réponse des lymphocytes T est très améliorée [36;37]. Les études cliniques montrent une diminution des coûts des traitements et une tendance à l'abaissement de la mortalité [30]. De ce fait, l'utilisation de cérium lors de bains ou sous forme d'application de crème est hautement recommandée [38].

Les effets secondaires notables sont une leucopénie (0,4%) par passage systémique des Sulfamides, un eczéma (1% des cas) lié à la présence d'alcool cétylique ou de propylèneglycol ainsi qu'une méthémoglobémie liée au nitrate de cérium. Tous ces effets secondaires sont réversibles après l'arrêt du traitement. La prudence est de rigueur chez les patients ayant une déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) connue ou suspectée, étant donné qu'une hémolyse pourrait apparaître. Une surinfection par des germes résistants peut notamment se produire.

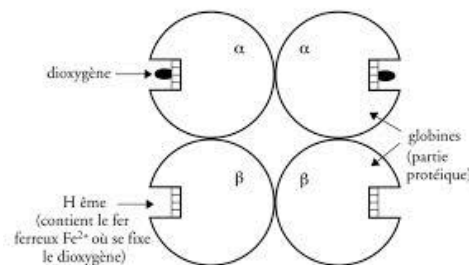
Les contre-indications de ce traitement sont : une allergie aux Sulfamides, une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale. Chez les grands brûlés, le rapport bénéfice/risque s'impose [39].

## 2. 4. METHEMOGLOBINE (MetHb)

La méthémoglobinémie est une incapacité rare à transporter l'oxygène par une oxydation excessive et ainsi une modification de l'hémoglobine normale. De ce fait, la méthémoglobine est une forme oxydée de l'hémoglobine.

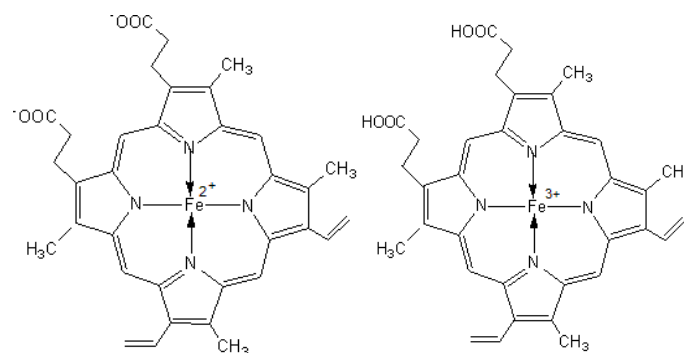
### 2.4.1. Physiopathologie

L'hémoglobine normale est un tétramère constitué de 4 chaînes protéiques (2 globines alpha liées à 2 globines beta) et de 4 molécules d'hèmes. Le fer ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ) fixe l'oxygène et permet la liaison entre l'hème et la globine. Ainsi, une hémoglobine peut fixer 4 molécules de dioxygène.



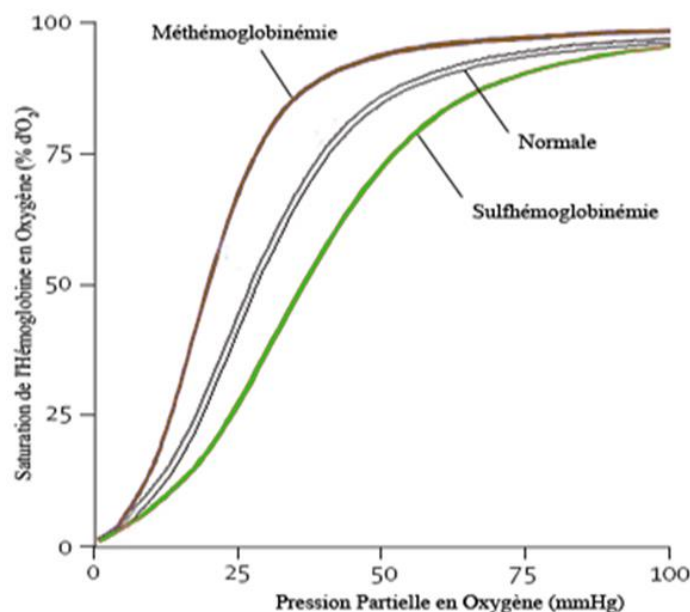
**Figure 5 : Hémoglobine : association de 4 globines, 4 hèmes et 4 ions de fer ferreux**

Dans le cas de la méthémoglobine, le noyau hème lie un fer ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ) qui est incapable de lier l'oxygène. La méthémoglobine est obtenue par l'oxydation de l'atome de fer  $\text{Fe}^{2+}$  de l'hémoglobine en fer  $\text{Fe}^{3+}$ . L'ion  $\text{Fe}^{3+}$  est incapable de transporter l'oxygène, qui ne peut de fait être distribué aux tissus. À la différence de l'ion  $\text{Fe}^{3+}$ , l'ion  $\text{Fe}^{2+}$  crée une liaison réversible avec la molécule de dioxygène, permettant ainsi la libération de l'oxygène et l'oxygénation des tissus.



**Figure 6 : Noyau hème et noyau hématine**

La courbe de dissociation de l'oxygène est donc décalée vers la gauche [40-42].

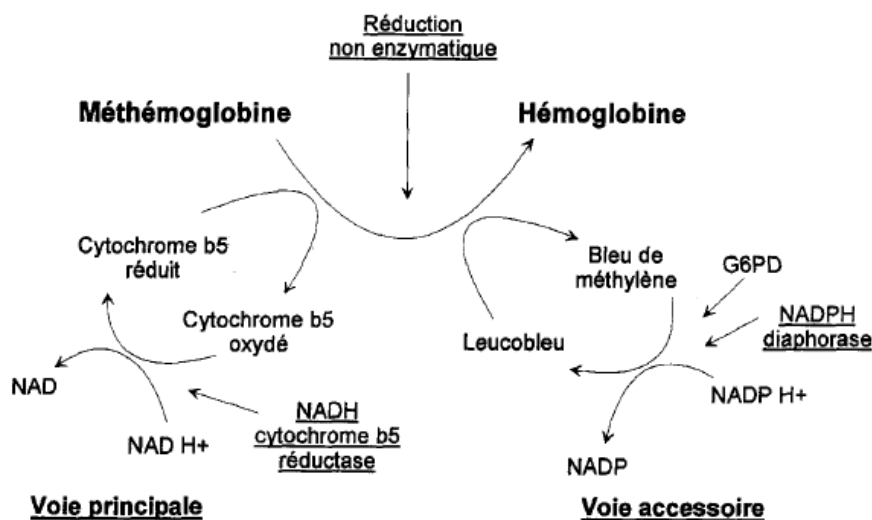


**Figure 7 : Courbe de dissociation de l'hémoglobine (Barcroft) [41]**

La méthémoglobine résulte soit d'un défaut de réduction (MetHb congénitale) soit d'un excès d'oxydation de l'hémoglobine (MetHb acquise).

- Systèmes de réduction :

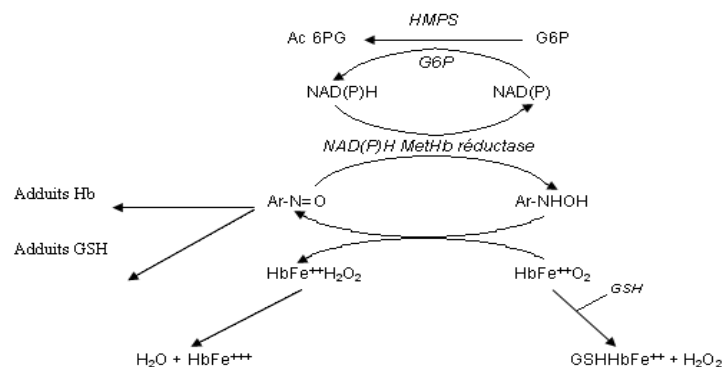
Deux enzymes permettent la réduction du fer ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ) en fer ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ). La NADH cytochrome b5 réductase constitue la voie principale de réduction (99% de réduction de la méthémoglobine) [43]. Le G6PD et la NAPH diaphorase font partie de la voie accessoire. D'autres systèmes permettent de réduire la méthémoglobinémie comme l'acide ascorbique (vitamine C), le glutathion ou la NADPH déshydrogénase.



**Figure 8 : Voies de réduction de la méthémoglobine**

**NAD : nicotinamide adénine dinucléotide - NADP : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate - G6PD : glucose 6 phosphate déshydrogénase [44]**

Néanmoins, lorsque l'activité enzymatique est dépassée, la méthémoglobinémie augmente et devient toxique [45].



**Figure 9 : Formation de la méthémoglobine**

Il existe des facteurs prédisposants : l'anémie, le sepsis ou encore l'acidose [46]. D'autres facteurs sont fréquemment présents dans un centre de traitement des brûlés : l'application abondante sur le corps d'une crème oxydante, la perte de l'intégrité cutanée (incisions, aponévrotomies avec un contact direct du Flammacérium sur les tissus sous-cutanés et les aponévroses musculaires) ou encore la fréquence des applications cutanées [39].

La méthémoglobémie est soit congénitale soit acquise.

- **Méthémoglobine congénitale :**

Elle équivaut à un défaut de réduction du fer ferrique en fer ferreux par atteinte des systèmes de réduction [47].

Le déficit en **NADH cytochrome b5 réductase** ou en **G6PD** entraîne une augmentation de la méthémoglobine [48].

Le déficit en cytochrome b5 réductase est la principale cause de méthémoglobémie congénitale avec une transmission autosomique récessive. Il peut être partiel (85%, type 1 ou forme bénigne atteignant seulement les globules rouges) ou complet (15%, type 2 ou forme sévère atteignant tout type de cellules) avec un pronostic sombre notamment sur le plan neurologique. Le type 1 est fréquent en Sibérie et aux États-Unis. L'espérance de vie est similaire à la population générale. Le type 2 peut être présent n'importe où dans le monde. Il s'accompagne d'un retard mental et d'un retard du développement psychomoteur. Du fait des complications neurologiques, l'espérance de vie est diminuée. Les traitements pour réduire la méthémoglobine sont inefficaces et ne peuvent changer le pronostic.

Chez les patients ayant une **hémoglobinose M**, le taux de méthémoglobine peut atteindre 20 à 40%. La transmission est autosomique dominante. Elle consiste en une anomalie de la globine qui entraîne une oxydation permanente de la sous-unité fixant et transportant l'oxygène. Les formes héréditaires parlent sur le plan clinique dès la naissance avec une cyanose associée à une fatigabilité et un essoufflement à l'effort. L'espérance de vie n'est pas modifiée.

- **Méthémoglobine acquise :**

Une méthémoglobémie acquise consiste en une oxydation excessive de l'hémoglobine normale par apport d'agents oxydants [49].

Une des causes les plus courantes est l'intoxication alimentaire devant la présence de nitrate dans l'eau de boisson ou d'agents oxydants dans les aliments (chlorates, nitrites, nitrates). Les nitrites sont utilisés comme conservateurs dans l'industrie alimentaire. Il existe notamment des intoxications professionnelles par ingestion ou pénétration transcutanée de produits à usage industriel (polyphénols, hydrazines, aniline, toluidine, nitrobenzène) ou de ménage (trichlorocarbaniline). Certains médicaments peuvent notamment être en cause comme la Phénacétine, les Sulphonamides, l'Antipyrine, la Prilocaine (anesthésique local) [50;51], le

Métoclopramide [52], l'Acétanilide, la Trinitrine, la Quinine, le Monoxyde d'azote et le Flammacérium. La Benzocaïne est un anesthésique local fréquemment en cause [53-55]. Elle est souvent utilisée pour les échographies cardiaques transoesophagiennes, les intubations endotrachéales, les endoscopies bronchiques ou gastriques et les anesthésies locales chez le dentiste. L'inhalation majeure de fumée de tabac entraîne elle-aussi une augmentation de la méthémoglobinémie.

Les nourrissons de moins de 6 mois et les prématurés sont plus sensibles à ces agents toxiques. En effet, leur hémoglobine est composée en majeure partie d'hémoglobine fœtale, plus facilement oxydée, et leur activité enzymatique NADH cytochrome b5 réductase est réduite de 40 % par rapport à l'adulte [56].

#### 2.4.2. Diagnostic clinique et paraclinique

Dans notre étude, nous étudions les méthémoglobinémies acquises.

##### - Délais d'action des méthémoglobinémies acquises

Le délai d'action peut être bref. En général, les premiers symptômes peuvent apparaître 30 à 60 minutes après une application cutanée [57]. Dans le deuxième cas clinique de Poredos, les signes cliniques liés à la méthémoglobine (45%) sont apparus 45 minutes après l'application du traitement local des brûlures [40].

##### - Aspect clinique

La proportion normale de méthémoglobine est de moins de 1% dans le sang. Une teneur supérieure à 1% est considérée comme pathologique. La dose toxique est de plus de 3% de méthémoglobine. En fonction du taux de méthémoglobine, la clinique diffère : en dessous de 10% de MetHb absence de symptômes, de 10 à 20% cyanose cutanéomuqueuse, surtout visible aux doigts, orteils et lèvres, de 20 à 30%, anxiété, céphalées, tachycardie, dyspnée d'effort, de 30 à 50% fatigue, confusion, vertiges, tachypnée, palpitations, de 50 à 70% coma, épilepsie, arythmies, acidose. Au-delà de 70%, la méthémoglobinémie est mortelle.

Les patients qui ont une augmentation chronique de la méthémoglobine développent une adaptation physiologique. Ils peuvent tolérer une augmentation de la méthémoglobinémie jusqu'à 40% sans symptômes. Néanmoins, devant l'exposition à un agent oxydant ou dans

certaines maladies (SRIS, anémie, décompensation cardio-pulmonaire, ...), ces patients présentent rapidement des décompensations respiratoires et neurologiques [43].

- Aspect paraclinique

## OXYMETRE DE POULS

L'oxymétrie de pouls est un dispositif non invasif et rapide. Elle possède seulement deux diodes (660 et 940 nm). Elle ne permet pas d'évaluer correctement la gravité car elle surestime la saturation en ne différenciant pas l'oxyhémoglobine et l'hémoglobine réduite (carboxyhémoglobine, méthémoglobine) [59;60]. Lorsque la MetHb est à 35%, la SpO<sub>2</sub> mesurée est à 85%. Au-delà de 35% de MetHb, la SpO<sub>2</sub> surestime la saturation réelle. La saturation mesurée est inférieure à la saturation calculée dans le sang. C'est un signe pathognomonique appelé « saturation gap » (exemple: SpO<sub>2</sub> 75% mais SaO<sub>2</sub> 100% avec une MetHb à 51%) [60].

Lorsque qu'un patient a une méthémoglobine élevée, il faut recalculer l'oxyhémoglobine. Par exemple, un patient avec une méthémoglobine à 51% et une hémoglobine à 11g/dl, a en réalité 5,5g/dl d'oxyhémoglobine car seulement 49% d'hémoglobine fonctionnelle [46].

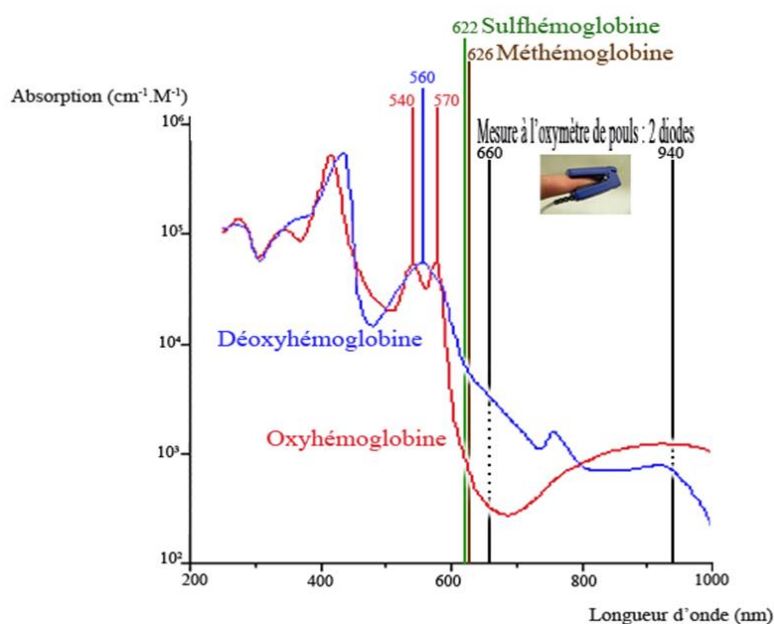


Figure 10 : Oxymètre de pouls [61]



## CO-OXYMETRE

Le diagnostic se confirme par le dosage sanguin du taux de méthémoglobine. C'est le gold standard en terme de mesure de la méthémoglobinémie. Il doit être précoce car la méthémoglobinémie diminue de 10 à 20% toutes les 8 heures [62]. En effet, lorsque la méthémoglobinémie est inférieure à 30%, elle disparaît en 24-72h spontanément grâce au cytochrome b5 réductase (réduction jusqu'à 15%/h). Après utilisation du Bleu de méthylène, la méthémoglobine est réduite en une heure.



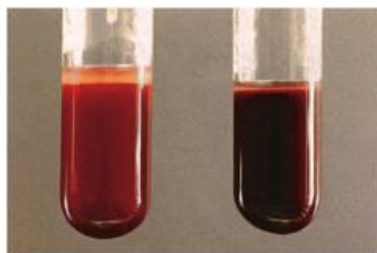
**Figure 11 : Co-oxymètre vs Oxymètre de pouls**

La co-oxymétrie est donc basée sur la mesure de l'absorbance optique d'un échantillon. Une cellule optique en ligne est intégrée sur la trajectoire fluide de l'échantillon hémolysé afin de mesurer l'hémoglobine et ses dérivés (dont la méthémoglobine). La lyse chimique de l'échantillon est réalisée pour minimiser l'effet de dispersion du sang et pour rendre la mesure du spectre plus fiable.

Par spectrophotométrie à large spectre, les longueurs d'ondes détectées sont entre 470 et 680 nm. La méthémoglobinémie correspond à un pic d'absorption spécifique. Une analyse multi-composants du spectre de l'échantillon permet la détermination des dérivés de l'hémoglobine et d'autres composés d'absorption optique présents dans l'échantillon.

La constatation d'une saturation en oxygène basse associée à une pression artérielle en oxygène normale ou élevée peut faire évoquer un défaut de fixation de l'oxygène à l'hémoglobine, le plus fréquemment secondaire à une méthémoglobinémie [59;63;64].

La couleur des prélèvements sanguins est généralement marron lié au manque d'oxygénation sanguine.



**Figure 12 : sang couleur chocolat**

Le co-oxymètre a néanmoins des limites. Après injection de bleu de méthylène, le pic d'absorption peut être confondu avec celui de la méthémoglobinémie. Ainsi, on peut penser devant une méthémoglobinémie faussement élevée que le traitement a été inefficace. Avant l'utilisation du bleu de méthylène, il est donc conseillé de garder un échantillon de sang.

#### 2.4.3. Traitement

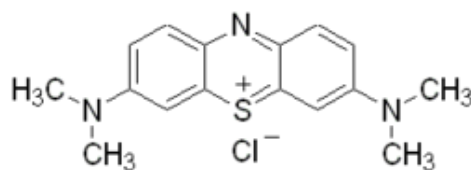
D'un point de vue général, le traitement des méthémoglobinémies repose sur la nécessité de limiter le phénomène d'hyperoxydation : soit en retirant l'agent oxydant dans les méthémoglobinémies acquises, soit en favorisant la réduction du fer  $\text{Fe}^{3+}$  en  $\text{Fe}^{2+}$  par l'apport d'agents anti-oxydants, donc réducteurs, dans le cas des méthémoglobinémies acquises ou congénitales.

Dans le cadre des **méthémoglobinémies congénitales**, le traitement consiste en l'administration d'un anti-oxydant comme la vitamine C (600mg/j en 2 ou 3 injections intraveineuses lentes) associé ou non à du Bleu de Méthylène [65]. Le bleu de méthylène est efficace uniquement chez les patients ayant un déficit en cytochrome b5 réductase.

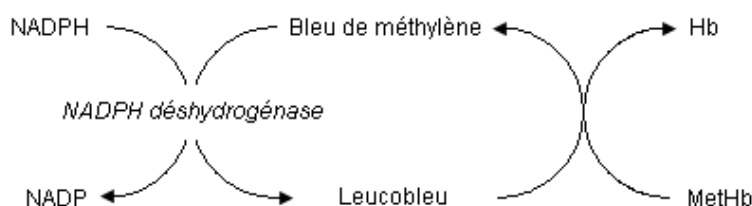
Pour les **méthémoglobinémies acquises**, l'agent causal doit être retiré. Dans le cas d'une utilisation de Flammacérium, son application doit être remplacée par de la Flammazine. Le bleu de méthylène doit être administré uniquement chez les patients présentant des symptômes ou ayant une méthémoglobinémie supérieure à 30%. Une cyanose isolée n'est donc pas une indication.

Dans les formes rebelles au bleu de méthylène, une exsanguinotransfusion (méthémoglobine > 70%), une hémodialyse ou une transfusion sont possibles. L'oxygénation hyperbare peut aussi être envisagée [66].

Le **Bleu de méthylène** stimule la production de substrat réduit de la NADPH méthémoglobine réductase en agissant directement sur la voie des pentoses phosphates des globules rouges [47].



**Figure 13 : Bleu de Méthylène**



**Figure 14 : Action du Bleu de Méthylène**

La posologie est de 1 à 2 mg/kg (0,1-0,2 ml/kg) en 10 minutes par voie intraveineuse. Une deuxième perfusion de 1 mg/kg peut être administrée à H+1 en l'absence d'amélioration symptomatique sans dépasser 7 mg/kg.

Dans l'étude de Rachid, une patiente immolée avec 95% de surface cutanée brûlée avait une méthémoglobinémie à 31,8% au 6<sup>ème</sup> jour de traitement par Flammacérium. Elle a dès lors reçu un traitement par Bleu de méthylène (1,5mg/kg en 15 min). L'application de Flammacérium a été remplacée par de la Flammazine. Une heure après le traitement, la méthémoglobinémie était déjà redescendue à 3,5% (0,9% le 8<sup>ème</sup> jour d'hospitalisation) [39].

Néanmoins, il a déjà été décrit dans la littérature une poursuite de l'augmentation de la méthémoglobinémie 12 heures après l'administration de Bleu de méthylène dans les cas d'insuffisance rénale ou de persistance de l'intoxication [67]. Pour information, l'administration peut parfois se faire per os ou en intra-osseux [68]. Si l'administration est trop rapide ou la dose trop importante, le patient peut présenter de nombreux effets secondaires : dyspnée, douleur thoracique, hypertension, ou une augmentation paradoxale de la méthémoglobinémie [69].

Les contre-indications les plus fréquentes sont la présence d'une allergie, d'une insuffisance rénale aiguë anurique, un déficit en G6PD (production de NADPH insuffisante pour réduire la MetHb) ou un déficit en NADPH réductase. Dans le cas d'un déficit en G6PD, de la N'acétylcystéine est utilisée. Les réactions anaphylactiques sont rares. La coloration bleue des urines ou des tissus est normale. Elle ne permet plus de diagnostiquer une cyanose clinique.

Dans le cas clinique de Poredos, devant l'importance de la méthémoglobémie (45%), des bolus additionnels de Bleu de Méthylène ont été administrés [40]. Si le traitement est inefficace, il faut penser à une hémolyse associée, une sulfhémoglobine, un déficit en G6PD, une formation cyclique de MetHb par le toxique, ou une absence d'éviction du toxique avec une résorption cutanée ou digestive. A forte dose, il peut être mal toléré et entraîner une méthémoglobémie paradoxale par oxydation directe de l'hémoglobine.

Dans tous les cas de figure, l'oxygénothérapie à haut débit est primordiale (masque haute concentration ou si intubé, FiO<sub>2</sub> 100%) [70].

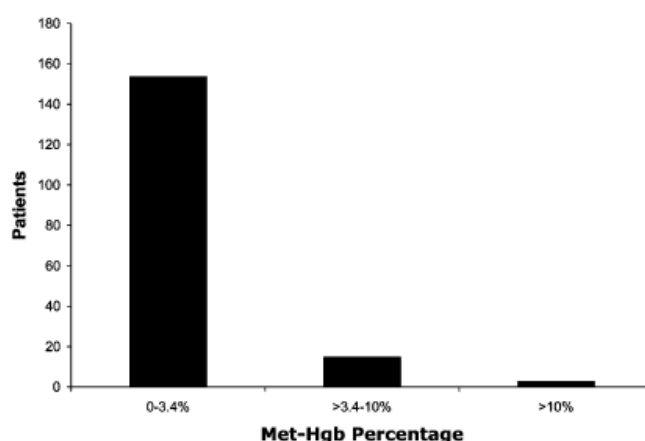
## 2. 5. INTERET DE L'ETUDE

Nous avons vu jusqu'à maintenant que l'utilisation du Flammacérium est importante dans la prise en charge des brûlures graves en diminuant la présence de toxiques dans la peau brûlée et en améliorant ainsi la survie des patients. Néanmoins, ce traitement serait à l'origine d'une méthémoglobinémie pouvant être létale [2]. Cet effet secondaire conduit plusieurs CTB à ne pas utiliser ce traitement local.

Notre étude a pour but de répondre à plusieurs questions : quelle est l'incidence et la gravité des méthémoglobinémies ? Sont-elles dues à l'usage du Flammacérium ou à un autre agent oxydant, ou encore à l'association du Flammacérium avec un autre agent oxydant ? Cet effet secondaire doit-il limiter l'usage de ce traitement ?

### - Utilisation du Flammacérium :

Dans l'étude de Kath, 170 patients brûlés ayant reçu un traitement par Flammacérium ont été inclus. 10% avaient une MetHb supérieure à 3% et 2% une MetHb supérieure à 10% [2]. Comme indiqué sur la figure 15, 154 patients avaient une méthémoglobine entre 0 et 3,4%, 15 entre 3,4 et 10% et 3 plus de 10%. Une corrélation simple a été retrouvée entre le pourcentage de surface cutanée brûlée et le taux de méthémoglobine de l'ordre de 0,45 ( $p < 0,001$ ). Dans cette étude, le principal symptôme rencontré était une hypoxie qui disparaissait après arrêt de l'agent causal. 5 patients ont néanmoins nécessité du Bleu de méthylène [2].



**Figure 15 : Distribution de la méthémoglobinémie en fonction du nombre de patients**  
[2;71]

Par régression logistique ajustée sur l'âge, le pourcentage de surface cutanée brûlée et le taux de méthémoglobine étaient notamment corrélés à la mortalité ( $p < 0,001$  et  $p < 0,007$  respectivement).

Cependant, l'imputabilité des méthémoglobinémies dans un centre de traitement des brûlés pourrait notamment être expliquée par l'exposition à d'autres agents oxydants tels qu'un antécédent de tabagisme, l'utilisation de monoxyde d'azote, la présence de nitrates dans les fumées d'incendie ou encore l'exposition à l'eau de Javel.

- Le Monoxyde d'azote (NO) :

En effet, le Monoxyde d'azote (NO) est une molécule gazeuse instable qui dans l'organisme est transformée spontanément, en raison de la présence d'oxygène, en nitrite  $\text{NO}_2^-$  puis en nitrate  $\text{NO}_3^-$ . L'affinité du NO pour l'hémoglobine est 100 000 fois plus importante que celle de l'oxygène. Le NO transforme l'oxyhémoglobine en méthémoglobine et est parallèlement inactivé selon la réaction suivante :  $\text{Hb (Fe}^{2+}) \text{O}_2 + \text{NO} \rightarrow \text{Hb (Fe}^{3+}) + \text{NO}_3^-$ . Par exemple, il a été décrit que chez l'animal (chien et rat), le NO inhalé à des concentrations supérieures ou égales à 200 - 500 ppm est létal par l'apparition d'une méthémoglobinémie et d'un œdème pulmonaire [72]. À 25 ppm, l'inhalation de NO est responsable d'une augmentation des concentrations plasmatiques de nitrate et de méthémoglobine. La concentration de 10 ppm est la limite à ne pas dépasser pour éviter cette augmentation [73]. Ainsi, à chaque mise sous NO, un patient doit bénéficier d'une gazométrie artérielle avant la mise sous NO, à H+4 puis à H+24. Si la méthémoglobinémie devient supérieure à 5%, le traitement par monoxyde d'azote doit être stoppé.

- L'Inhalation de fumées d'incendie (IFI):

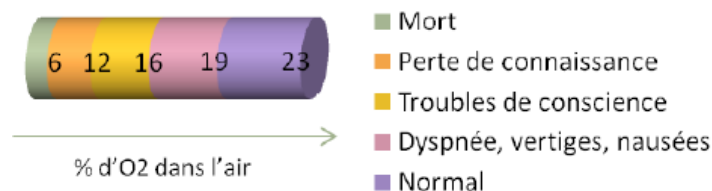
Une inhalation aux fumées d'incendie (IFI) est suspectée en cas d'incendie en milieu clos, de brûlure au niveau de la face, présence de suies au niveau des narines, ou d'expectorations noires. L'absence de suie au niveau du visage a une forte valeur prédictive négative.

Les signes de **gravité** sont la dysphonie, les ronchi, la dysphagie, une intoxication au monoxyde de carbone (CO), une brûlure de la face, le pourcentage de surface corporelle brûlée (signe une exposition longue aux fumées), un collapsus par brûlure, hémorragie ou intoxication cyanée, des troubles de la conscience, une agitation, des signes déficitaires, des

convulsions, un arrêt cardio- respiratoire. Elle peut être confirmée à l'aide d'une fibroscopie bronchique.

L'inhalation de fumées est à l'origine de 2 syndromes toxiques qui s'associent à des degrés différents :

**- Le Syndrome de déprivation en oxygène et d'intoxication par les gaz asphyxiants :**



**Figure 16 : Syndrome de déprivation en oxygène**

Les principaux composés des fumées d'incendie à l'origine d'une toxicité par anoxie sont le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>), le monoxyde de carbone (CO) et l'acide cyanhydrique (HCN) [Annexe 2].

**- Le Syndrome d'intoxication par les gaz irritants :**

Les composés à l'origine d'une toxicité par irritation muqueuse sont la suie (composés microparticulaires polycycliques azotés et carbonés), les aldéhydes, les dérivés de l'azote (oxyde d'azote et ammoniac), les acides minéraux (acide chlorhydrique) et la vapeur d'eau [Annexe 3].

Un déficit en oxygène aggrave l'état clinique des patients brûlés.

**- L'eau de Javel (NaClO) :**

L'eau de Javel est une solution liquide oxydante grâce à l'ion hypochlorite ClO<sup>-</sup>. Grâce à cette propriété, la Javel a un large spectre désinfectant : sporicide, fongicide, bactéricide (formes végétatives et sporulées) et virucide. Avec une concentration de 0.006% chez les patients brûlés, l'application locale de Javel a une activité bactéricide sur le *Pseudomonas aeruginosa*, le *Staphylococcus aureus* et le *Streptococcus pyogenes* [74]. L'application peut se faire soit par lavage, bain, irrigation ou application de compresses humides.

En conclusion, afin d'évaluer l'association entre Flammacérium et méthémoglobinémie, nous avons entrepris une étude rétrospective recueillant les données de tous les patients inclus depuis 10 ans au CTB de l'Hôpital d'instruction des armées Percy. Afin de limiter les biais et de mieux comprendre l'origine des méthémoglobinémies, nous avons aussi comparé l'usage du Flammacérium à d'autres agents oxydants couramment utilisés comme le monoxyde d'azote, la javel, l'exposition aux fumées d'incendie ou encore un antécédent de tabagisme actif.



### **3. PATIENTS ET METHODES**

#### **3. 1. But de l'étude**

Le but de l'étude était d'évaluer le lien potentiel entre l'exposition au Flammacérium et la méthémoglobinémie chez les patients brûlés.

#### **3. 2. Conception de l'étude et site de réalisation**

A cette fin, une étude épidémiologique de cohorte, rétrospective, monocentrique, sur une durée de 10 ans a été menée après accord du comité d'éthique au Centre de Traitement des Brûlés (CTB) de l'Hôpital d'Instruction des Armées Percy [Annexe 4].

#### **3. 3. Standard de soins**

Pendant la période de l'étude, ce service possédait une capacité de 16 lits dont 8 de Réanimation et 8 de soins continus ainsi que 2 salles de bloc opératoire. Chaque année, environ 185 patients en moyenne (dont 1/3 de brûlés graves au sens de l'InVS [1]) y étaient hospitalisés, soit une activité moyenne annuelle de 440 chirurgies spécialisées et 2500 pansements de brûlures, et une durée moyenne de séjour de 29 jours. Dans ce centre, la prise en charge des patients est assurée par l'équipe de réanimation et d'anesthésie, y compris pour les pansements de brûlure. L'équipe de chirurgie plastique assure exclusivement les actes chirurgicaux spécialisés : excisions, greffes et autres techniques de couverture principalement. Pendant la période d'étude, le protocole habituel de soins locaux pour les brûlures reposait sur des pansements quotidiens à la sulfadiazine argentique pendant les 7 premiers jours. En l'absence de chirurgie, le relais était pris par des pansements au tulle vaseliné additionné de povidone gel à partir du 7ème jour. L'utilisation du Flammacérium en remplacement de ce protocole était recommandée en cas de brûlures au 3ème degré sur 30 % ou plus de la SCT, et alors avec pansements quotidiens jusqu'à chirurgie ou épidermisation spontanée. Dans tous les cas, les indications chirurgicales étaient posées au cas par cas par les chirurgiens plasticiens, le plus souvent avec une fréquence d'une intervention par semaine initialement, et parfois deux en cas de brûlures très étendues au 3ème degré.

La balnéation à l'eau de Javel (hypochlorite de sodium), diluée pour obtenir 0,04 % de chlore actif, était proposée pour les patients présentant une colonisation cutanée ou infection localisée bactérienne ou fongique réfractaire aux traitements topiques usuels, avec une fréquence et une durée guidées par les prélèvements microbiologiques locaux.

La réanimation initiale était guidée par la formule de remplissage vasculaire du SSA, dite « de Percy », puis ajustée à la diurèse, aux paramètres hémodynamiques et aux paramètres

biologiques. Le monitoring invasif de la pression artérielle et la surveillance itérative de la gazométrie artérielle étaient recommandés en cas de brûlures sur 20 % de la SCT ou plus, ou en cas d'inhalation de fumées.

Chez les brûlés sur plus de 20 % de la SCT et intubés, la prise en charge nutritionnelle débutait dès que la température corporelle permettait la nutrition entérale, et comportait d'emblée une supplémentation en vitamines et oligo-éléments. Cette supplémentation comportait les antioxydants suivants : acide ascorbique (vitamine C) 1000 mg/jour, sélénium 200 µg/jour, et 2 flacons/jour de Cernevit® comprenant en particulier 20mg d'alpha-tocophérol (vitamine E).

Pour les patients présentant un SDRA sévère, le monoxyde d'azote (NO) inhalé était utilisé en cas d'insuffisance ventriculaire droite associée.

### **3. 4. Population étudiée**

#### **- Critères d'inclusion :**

Les critères d'inclusion étaient :

- tous les patients admis au CTB de l'HIA Percy pour des brûlures à la phase aiguë quels que soient la gravité, l'étendue ou la profondeur
- avec une date de sortie du service comprise entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2003 et le 1<sup>er</sup> Janvier 2013
- ayant eu au moins une mesure de méthémoglobine à l'occasion d'une gazométrie artérielle

#### **- Critères d'exclusion :**

Les critères d'exclusion étaient :

- Les patients hospitalisés pour d'autres motifs qu'une brûlure (comme par exemple un syndrome de Lyell ou un purpura fulminans).
- Les hospitalisations secondaires (pour cause de séquelles de brûlure ou de complication après sortie du CTB par exemple)
- L'absence de données des patients pour cause de dossier non accessible

### 3. 5. Recueil des données

Les données qualitatives et quantitatives ont été recueillies dans un fichier EXCEL® (Microsoft corporation, version 2010) à partir des données des dossiers des patients. Les fichiers ont été anonymisés en respectant la méthodologie de référence de la CNIL.

Pour chaque patient, les données cliniques ont été extraites des compte-rendus d'hospitalisation archivés sur le système d'information de l'hôpital, et en cas de données manquantes complétées par étude des dossiers complet sur support papier. Les données biologiques ont été extraites de la base de données du laboratoire de l'hôpital. La cohérence du fusionnement des données cliniques et biologiques était assurée par l'utilisation du numéro unique d'identification patient. Ceci évitait les difficultés liées aux rectifications de l'état civil en cours d'hospitalisation, notamment en cas d'identité inconnue à l'admission.

**Les données cliniques générales** recueillies portaient sur les points suivants.

- *Caractéristiques démographiques* : la date de naissance et le sexe des patients ont été recueillis, ainsi que la présence d'un tabagisme mentionné dans l'observation initiale. L'âge pris en compte pour les analyses était l'âge calculé à la date d'admission.
- *Critères usuels de gravité des brûlures* : la surface cutanée brûlée (SCB), la surface cutanée brûlée au 3ème degré (SCB3) et le diagnostic d'inhalation de fumées ont été extraits des compte-rendus d'hospitalisation. Sur toute la durée de l'étude, les surfaces brûlées ont été estimées par les réanimateurs au moyen des tables de Lund et Browder, d'abord remplies manuellement puis, à partir de 2005, insérées dans un outil informatique développé en interne et permettant un calcul semi-automatisé des surfaces. Le diagnostic d'inhalation de fumées était retenu par les réanimateurs sur les données anamnestiques, cliniques et fibroscopiques.
- *Évolution au cours de l'hospitalisation* : la mortalité dans le service et la date de sortie (d'où était déduite la durée de séjour) ont été recueillies, de même que la date d'extubation pour les patients ventilés.

**Les données cliniques d'exposition au Flammacérium et aux principaux oxydants** ont été recueillies et retraitées comme suit.

- *Pour le Flammacérium*, outre la surface cutanée traitée à l'admission, les dates des chirurgies d'excision et la surface résiduelle encore traitée au Flammacérium après chaque chirurgie d'excision-greffe ont été extraites des dossiers médicaux. Pour chaque mesure gazométrique de méthémoglobininémie, on a ensuite calculé les variables d'exposition au Flammacérium suivantes : présence d'une exposition (binaire) et surface cutanée traitée

(quantitative, en % SCT) au moment du prélèvement ; présence d'une exposition antérieure quelle qu'en soit la date (binaire) ; durée d'exposition (en jours) et dose cumulée d'exposition (en jours x % SCT) jusqu'au prélèvement.

- *Pour l'eau de Javel*, la date des bains a été recueillie. Pour chaque mesure gazométrique de méthémoglobininémie, on a ensuite calculé les variables d'exposition à l'eau de Javel suivantes : présence d'une exposition (binaire) dans les 24h ou dans les 48h précédant le prélèvement ; présence d'une exposition antérieure (binaire) et nombre total de jours de bain avant le prélèvement.

- *Pour le NO inhalé*, les dates de début et de fin du traitement ont été recueillies. Pour chaque mesure gazométrique de méthémoglobininémie, on a ensuite calculé les mêmes variables d'exposition que pour l'eau de Javel.

**Les données biologiques** ont été directement extraites de la base de données du laboratoire de l'hôpital. Il s'agissait de toutes les gazométries artérielles, comprenant en standard la méthémoglobininémie, réalisées pour les patients du CTB pendant la période d'étude.

Les automates utilisés entre 2003 et 2013 étaient, dans le service, l'ABL 725 de Radiometer® (du 17/12/02 au 17/10/11) et le GEM 4000 de Werfen® (à partir du 17/10/11). En l'absence de gazométrie réalisable dans le service (appareil défaillant), les gazométries étaient traitées au laboratoire avec les appareils suivants : l'ABL 625 de Radiometer® (du 24/10/97 au 24/10/13), l'ABL 725 de Radiometer® (du 24/10/13 au 17/10/11) ou le GEM 4000 de Werfen® (à partir du 17/10/11). En cas de panne d'un appareil au laboratoire, un appareil de secours était disponible : OMNI de Roche®.

### **3. 6. Critères de jugement**

Pour chacun des patients, on s'est intéressé à la méthémoglobininémie maximale au cours de l'hospitalisation, en retenant sa première occurrence lorsque le patient atteignait cette même valeur à plusieurs reprises.

Le critère de jugement principal était une méthémoglobininémie maximale supérieure ou égale à 3% (méthémoglobininémie biologique). Les critères secondaires de jugement étaient :

- une méthémoglobininémie maximale supérieure ou égale à 10% (méthémoglobininémie élevée, ou cliniquement pertinente),

- et la valeur maximale de méthémoglobininémie même si elle n'était pas considérée comme pathologique.

### 3. 7. Analyse statistique

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec R version 3.1.2 (<http://cran.r-project.org>).

Les variables quantitatives sont décrites en médiane [écart interquartiles], ou plus rarement en moyenne  $\pm$  écart type lorsque la normalité est vérifiée. Les variables qualitatives sont décrites en fréquence absolue et relative (en %).

Pour l'analyse exploratoire, les différences entre groupes pour les variables quantitatives ont été recherchées au moyen du test de la somme des rangs de Wilcoxon (ou test U de Mann-Whitney), car ce test non paramétrique ne requiert pas d'hypothèse de normalité. Les différences entre groupes pour les variables binaires ont été recherchées au moyen du test exact de Fisher, pour s'affranchir du risque de non applicabilité de la correction de continuité de Yates avec le test du  $\chi^2$ .

Pour les critères principaux et secondaires de jugement, une association entre méthémoglobininémie et facteurs d'exposition a été recherchée de la manière suivante.

Pour le critère principal (méthémoglobininémie maximale  $\geq 3\%$ ), la régression logistique a été utilisée. Pour le seul critère secondaire analysable (valeur de la méthémoglobininémie maximale), la régression linéaire a été utilisée. La rareté des méthémoglobininémies  $\geq 10\%$  n'a en effet pas permis la réalisation d'une analyse comparable pour ce dernier critère.

Dans chaque cas, les facteurs potentiellement associés à la méthémoglobininémie ont d'abord été sélectionnés par une analyse univariée. Une régression multivariée descendante pas à pas a ensuite été réalisée. Seuls les facteurs pour lesquels l'association avec la méthémoglobininémie présentait une valeur de  $p < 0,2$  en analyse univariée ont été sélectionnés pour inclusion dans les modèles multivariés. En outre, pour limiter le risque de multicollinéarité, pour chaque exposition à un traitement oxydant (Flammacérium, Javel ou NO), on a retenu une seule variable d'exposition en cours et une seule d'exposition antérieure ou cumulée. Lorsque 2 variables de chaque catégorie vérifiaient la condition  $p < 0,2$ , on a retenu :

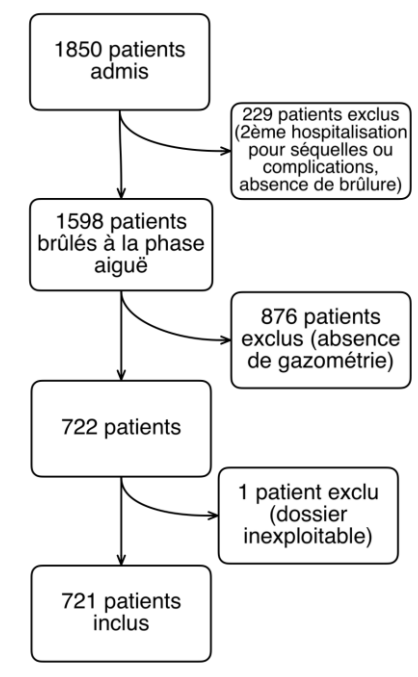
- pour le modèle logistique multivarié, celle qui présentait la plus faible valeur du critère d'information d'Akaike (AIC) en analyse univariée,
- pour le modèle linéaire multivarié, celle qui présentait la plus forte corrélation ( $R^2$ ) avec la variable à expliquer en analyse univariée.

Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative. Aucune correction du risque alpha pour comparaisons multiples n'a été nécessaire.

## 4. RESULTATS

### 4. 1. Diagramme de flux

Pendant les dix années de l'étude, 1850 patients ont été hospitalisés au CTB de l'HIA Percy. Parmi eux, 1598 patients ont été pris en charge pour une brûlure à la phase aiguë, dont 722 ont eu au moins un prélèvement pour gazométrie artérielle et donc au moins une mesure de méthémoglobininémie. Seulement 1 dossier n'a pas pu être exploité en raison de données trop parcellaires. De ce fait, notre cohorte a inclus 721 patients brûlés à la phase aiguë et ayant eu au moins une mesure de méthémoglobininémie à l'occasion d'une gazométrie artérielle. La figure 17 présente le diagramme de flux de l'étude.



**Figure 17 : Diagramme de flux**

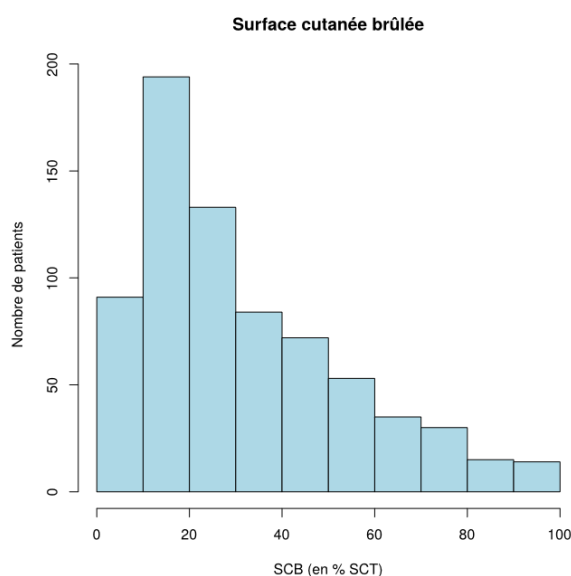
### 4. 2. Population étudiée

Les caractéristiques de la cohorte étudiée sont synthétisées dans le tableau 1. Entre Janvier 2003 et Janvier 2013, 721 patients hospitalisés ont été inclus pour prise en charge initiale de brûlures. Il s'agissait d'une population jeune, d'âge moyen de  $43,8 \pm 19,6$  ans, et à majorité masculine avec une proportion 2 fois plus importante d'hommes (479 soit 66%) que de femmes (242 soit 34%). Concernant le terrain, un tabagisme actif était relevé chez 240 patients sur les 498 pour lesquels cette information était connue, soit 48 %.

Population étudiée	
Démographie	
Age moyen	43,8 ± 19,6 ans
Sexe	242 femmes (34%) et 479 hommes (66%)
Sex ratio homme/femme	2,0
Tabagisme actif	240 patients sur 498 (48%)
Gravité à l'admission	
Inhalation de fumée	305 patients (42%)
SCB > 30%	347 patients (48%)
SCB (médiane)	26% [EIQ 15 % – 47%]
SCB 3 <sup>ème</sup> degré (médiane)	18% [EIQ 7 % – 44%]
IGS II médian	47 [EIQ 32 – 64]
Devenir des patients	
Mortalité	144 patients (20%)
Durée d'hospitalisation médiane	41 jours [EIQ 25 - 64]

**Tableau 1 : Données démographiques et cliniques de la population étudiée**

Une inhalation de fumées d'incendie était présente à l'admission chez 42 % des patients (316). Les brûlures graves au sens de l'InVS [1], soit SCB  $\geq$  30 % ou inhalation de fumées, concernaient au total 65 % des patients (469 sur 721). La durée médiane d'hospitalisation était de 41 jours [EIQ 25 - 64]. Le taux de mortalité pendant l'hospitalisation était de 20%.



**Figure 18 : Histogramme des surfaces cutanées brûlées des patients au sein de la cohorte**



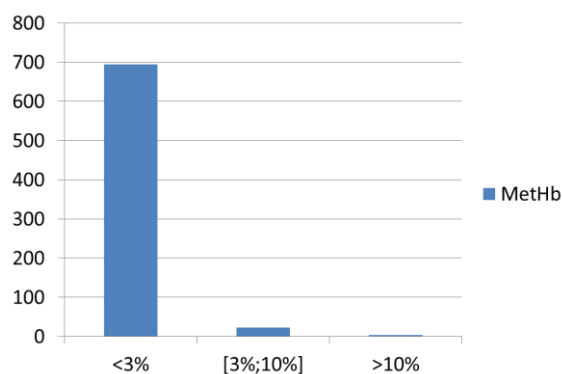
Pour ce qui est de la gravité des brûlures, la surface cutanée brûlée totale (SCB) médiane était de 26% [EIQ 15 % – 47%]. La surface cutanée brûlée au 3ème degré (SCB3) médiane était de 15% [EIQ 7 % – 44%]. La répartition des patients par surface cutanée brûlée est présentée figure 18.

Le score IGS II médian était de 40 [EIQ 24 – 54].

#### 4. 3. Incidence et caractéristiques des MetHb observées

45184 gazométries avec mesure de méthémoglobininémie ont été obtenues dans la cohorte, soit un nombre médian de 35 gazométries par patient [EIQ 6 – 90]. Concernant la méthémoglobininémie maximale pendant l'hospitalisation, sa valeur médiane dans la cohorte était de 1,1 % [EIQ 0,8 – 1,6%]. Le délai médian entre l'admission et la première occurrence de la valeur maximale de méthémoglobine observée pendant l'hospitalisation était de 7,8 jours [EIQ 2,7 – 16,3].

L'incidence d'une méthémoglobininémie supérieure ou égale au seuil biologique d'anomalie, soit 3% (« méthémoglobininémie biologique »), était de 3,6% (26 patients). L'incidence d'une méthémoglobininémie élevée, supérieure ou égale à 10%, était de 0,4% (3 patients).

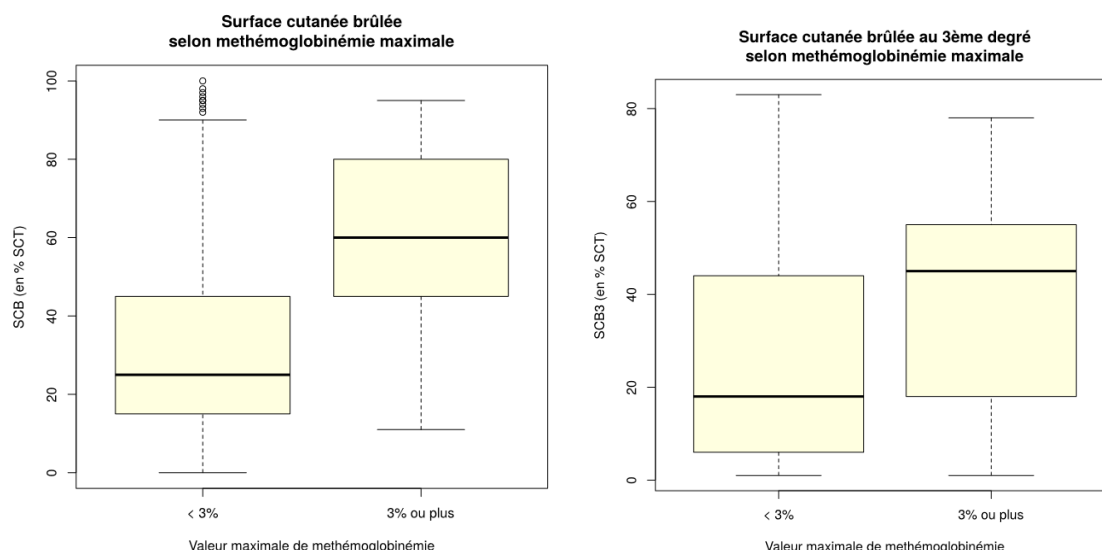


**Figure 19 : Incidence de la méthémoglobininémie dans la cohorte**

Parmi les 26 patients ayant développé une méthémoglobininémie biologique, la majorité (16 patients) avait un taux de méthémoglobine compris entre 3 et 4%. Leur répartition par sévérité de méthémoglobininémie est présentée dans le tableau 2.

MetHb	Cohorte (N = 721)
> 3 %	26 (3,6%)
Entre 3 et 10%	23 (3,2%)
> 10 %	3 (0,4%)

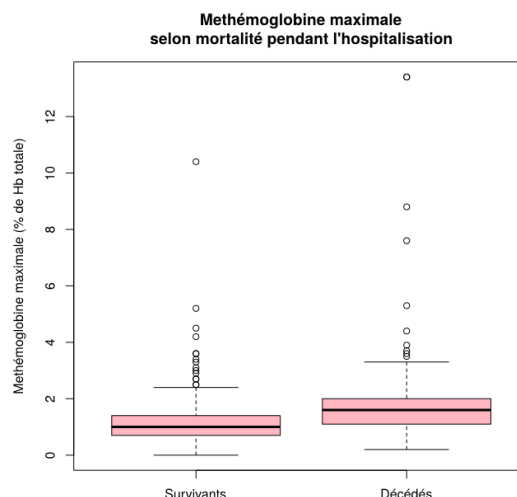
**Tableau 2 : Incidence de méthémoglobémie biologique dans la cohorte (N = 721) et répartition par niveau de gravité**



**Figure 20 : Différence de répartition des surfaces cutanées brûlées totales (SCB) et des surfaces cutanées brûlées au 3<sup>ème</sup> degré (SCB3) entre le groupe de patients avec méthémoglobémie maximale < 3% et le groupe de méthémoglobémie maximale  $\geq$  3**  
Test de la somme des rangs de Wilcoxon : SCB  $p < 0,0001$ , SCB3  $p = 0,0006$

La surface cutanée brûlée totale (SCB) et la surface cutanée brûlée au 3<sup>ème</sup> degré (SCB3) étaient plus élevées dans le groupe des patients ayant présenté une méthémoglobémie maximale  $\geq$  3 % que chez ceux dont la méthémoglobine est restée < 3 % (figure 20). L'inhalation de fumées était plus fréquente dans le groupe des patients ayant présenté une méthémoglobémie maximale  $\geq$  3 % (81%) que chez ceux dont la méthémoglobine est restée inférieure à 3 % (41 %, test exact de Fisher  $p < 0,0001$ ).

Il n'apparaissait pas de différence de PaO<sub>2</sub> sur la gazométrie associée au pic de méthémoglobémie entre le groupe des patients ayant présenté une méthémoglobémie maximale  $\geq$  3 % (173 mmHg [EIQ 116 – 238]) et ceux dont la méthémoglobine est restée inférieure à 3 % (156 mmHg [EIQ 111 – 244], test exact de Fisher  $p = 0,80$ ).



**Figure 21 : Méthémoglobinémie maximale comparée entre le sous-groupe des patients survivants et celui des décédés pendant l'hospitalisation**

Test de la somme des rangs de Wilcoxon :  $p < 0,0001$

La mortalité a été plus élevée chez les patients avec une méthémoglobinémie  $\geq 3 \%$  (38%) que dans le groupe sans méthémoglobinémie (18,4 %,  $p < 0,001$ ), mais aucun décès n'a été rapporté à la méthémoglobinémie.

La méthémoglobine maximale pendant l'hospitalisation était plus élevée dans le groupe des patients finalement décédés (1,6 jours [EIQ 1,1 – 2] que dans celui des survivants (1,0 jour [EIQ 0,7 – 1,4], test de la somme des rangs de Wilcoxon  $p < 0,001$ , figure 21).

Il n'apparaissait pas de différence entre les durées d'hospitalisation entre les patients avec une méthémoglobinémie  $\geq 3 \%$  (médiane 41 jours [EIQ 26 – 63]) et ceux sans méthémoglobinémie (médiane 52 jours [EIQ 7 – 88], test de la somme des rangs de Wilcoxon  $p = 0,83$ ).

#### 4. 4. Exposition aux traitements à risque de MetHb

Le tableau 3 résume les caractéristiques d'exposition aux trois principaux traitements oxydants, donc à risque potentiel de méthémoglobinémie, analysés dans notre étude : Flammacérium en topique cutané pour les pansements, eau de Javel en baignoire, et monoxyde d'azote inhalé.

Exposition aux oxydants	
Flammacérium	149 patients exposés (21%)
Javel	83 patients exposés (11%)
Monoxyde d'azote (NO)	12 patients exposés (1,7%)

**Tableau 3 : Nombre de patients exposés aux oxydants**

#### 4. 5. Lien entre MetHb et exposition aux traitements

MetHb	Flammacérium	Javel	NO
> 3 %	21 (81%)	5 (19%)	1 (4%)
Entre 3 et 10%	18 (78%)	5 (22%)	1 (4%)
> 10 %	3 (100%)	0	0

**Tableau 4 : Incidence de méthémoglobémie biologique**

**selon les agents oxydants dans le groupe des patients ayant une MetHb > 3% (3b, N=26)**

Parmi les 26 patients ayant présenté une **méthémoglobine supérieure ou égale à 3%**, 21 patients ont reçu un traitement par Flammacérium soit 81% des patients, 5 patients soit 19% avaient été traités par balnéation à l'eau de Javel, et un seul avait reçu du monoxyde d'azote inhalé (tableau 4).

Parmi les 3 patients ayant présenté une **méthémoglobémie supérieure à 10%**, tous avaient reçu un traitement par Flammacérium. Aucun patient n'avait pas contre été traité par eau de Javel ou par Monoxyde d'azote.

	Nombre total de patients exposés	Nombre de patients exposés avant le pic de MetHb
Flammacérium	149	147 (99%)
Javel	83	26 (31%)
Monoxyde d'azote	12	5 (42%)

**Tableau 5 : Exposition aux agents oxydants et antériorité par rapport à la méthémoglobémie maximale, quelle que soit sa valeur**

Le tableau 5 présente, pour chaque groupe de patients exposés à un traitement oxydant, la proportion de ces patients dont l'exposition avait précédé l'observation de la méthémoglobine maximale au cours de l'hospitalisation, quelle que soit sa valeur (pathologique ou non).

Afin d'évaluer la part respective des facteurs démographiques, des facteurs de gravité des brûlures et des paramètres d'exposition aux traitements oxydants dans la survenue d'une méthémoglobémie, deux analyses multivariées ont été réalisées.

L'association de ces facteurs à la survenue d'une méthémoglobémie supérieure ou égale à 3 % a d'abord été étudiée par régression logistique. Le tableau 6 présente les résultats des analyses univariées qui ont permis de sélectionner les variables du modèle multivarié.

	OR IC [95%]	p
Age		0,88
Sexe	1,14 [0,46-3,08]	0,83
Tabagisme actif	0,95 [0,31-2,83]	1
SCB		< 0,001
SCB3		< 0,001
Inhalation de fumées	6,06 [2,19-20,83]	< 0,001
PaO2		0,83
Exposition au Flammacérium		
Préalable quelle que soit la date	18,85 [6,75-65,25]	< 0,001
En cours lors du pic de MetHb	21,68 [8,13-67,8]	< 0,001
Surface exposée au pic de MetHb (%SCT)		< 0,001
Durée d'exposition préalable (en jours)		0,36
Cumul d'exposition (%SCT x jours)		0,11
Exposition à la Javel		
Préalable quelle que soit la date	0 [0-4,2]	0,62
24h avant le pic de MetHb	0 [0-41,8]	1
48h avant le pic	0 [0-19,3]	1
Durée d'exposition (en jours)		0,32
Exposition au Monoxyde d'azote		
Préalable quelle que soit la date	0 [0-39,26]	1
24h avant le pic de MetHb	0 [0-1025,81]	1
48h avant le pic de MetHb	0 [0-66,35]	1
Durée d'exposition (en jours)		0,67

**Tableau 6 : Analyse univariée : étude des facteurs associés à une méthémoglobémie biologique (3% ou plus).**

Après analyse univariée, les facteurs qui présentaient une association avec une élévation de la méthémoglobine au seuil prédéterminé de 0,2 étaient :

- La surface cutanée brûlée
- La surface cutanée brûlée au 3<sup>ème</sup> degré
- L'inhalation de fumées d'incendie
- L'exposition au Flammacérium, sous 4 des 5 modalités d'évaluation retenues (tableau 6).

	OR IC [95%]	p
Inhalation de fumées	3 [1,0-8,5]	0,04
Surface cutanée traitée au Flammacérium	7,8 [1,5-40,8]	0,01
Exposition antérieure au Flammacérium	5,4 [1,4-21,1]	0,01

**Tableau 7 : Analyse multivariée par régression logistique pas à pas descendante : étude des facteurs associés à une méthémoglobinémie significative (3% ou plus)**

Après analyse multivariée, en retenant dans le modèle multivarié l'exposition antérieure (binaire) au Flammacérium et la surface cutanée en cours de traitement par Flammacérium conformément aux règles de choix des variables pour éviter la multicolinéarité, ainsi que la SCB, la SCB3 et la présence de lésions d'inhalation de fumées d'incendie, 3 facteurs restaient indépendamment associés à la méthémoglobinémie : l'inhalation de fumées, l'exposition antérieure au Flammacérium et la surface cutanée en cours de traitement par Flammacérium (tableau 7).

De même, l'association des mêmes facteurs à la valeur maximale de méthémoglobine, pathologique ou non, a ensuite été recherchée par régression linéaire.

Les variables corrélées à la valeur de méthémoglobinémie maximale en analyse univariée étaient les mêmes que ci-dessus, plus la cinquième modalité d'évaluation de l'exposition au Flammacérium.

En analyse multivariée, quatre facteurs étaient indépendamment associés à la valeur de méthémoglobinémie maximale de manière statistiquement significative: les trois précédents ainsi que la surface cutanée brûlée totale (tableau 8).

	Coefficient $\pm$ écart-type	p
SCB	0,0054 $\pm$ 0,0022	0,01
Inhalation de fumées	0,29 $\pm$ 0,07	< 0,0001
Surface cutanée traitée au Flammacérium	0,011 $\pm$ 0,003	< 0,0001
Exposition antérieure au Flammacérium	0,38 $\pm$ 0,14	0,009

**Tableau 8 : Analyse multivariée par régression linéaire pas à pas descendante : facteurs associés à la valeur de méthémoglobinémie maximale (pathologique ou non)**

## **5. DISCUSSION**

Le lien entre exposition au Flammacérium et survenue de méthémoglobinémie chez le brûlé a été généralement admis sur la base d'une documentation spécialement pauvre : quelques cas cliniques [40;71], et une seule étude de cohorte rétrospective, celle de Kath [2]. Puisque cette étude n'incluait que des patients exposés au Flammacérium, elle ne permettait pas en réalité d'imputer à ce traitement les fréquentes méthémoglobinémies rapportées. Pour mieux appréhender les méthémoglobinémies du brûlé, qui ne semblaient dans notre expérience ni aussi fréquentes ni aussi graves, nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective monocentrique incluant tous les brûlés hospitalisés dans notre centre et ayant eu au moins une mesure de méthémoglobine sur une gazométrie artérielle, pendant une période de dix ans de 2003 à 2012.

### **5. 1. Gravité des brûlures**

Notre cohorte comportait une proportion très majoritaire (65%) de brûlés graves au sens de l'InVS, beaucoup plus élevée que la proportion de brûlés graves observée dans l'ensemble des centres de brûlés français lors de la dernière étude de l'InVS, soit 12 % [1]. Deux éléments expliquent cette différence considérable. D'une part, notre étude n'incluait que les patients ayant eu au moins une gazométrie artérielle, dont l'indication n'est habituellement posée que chez des patients présentant des critères de gravité. D'autre part, même en tenant compte de l'ensemble des patients admis dans notre centre sur cette période, la proportion de brûlés graves dans notre centre était au moins de 25 %, soit au moins 469 patients sur 1850 au total. Puisque nous n'avons pas étudié la cohorte des patients sans gazométrie, on ne peut pas exclure que quelques patients graves n'aient pas eu de gazométrie : ce chiffre pourrait donc être légèrement sous-estimé. Ceci traduit bien le recrutement particulier de notre centre, dont l'activité est fortement orientée vers la prise en charge des brûlés graves comparativement à l'ensemble des autres centres de brûlés français.

### **5. 2. Méthémoglobinémie**

Dans notre étude, sur 721 patients brûlés inclus, seulement 3,6 % des patients ont présenté une méthémoglobinémie biologique, soit supérieure à 3 % de l'hémoglobine totale, et seulement 0,4 % une méthémoglobinémie. Ces proportions semblent considérablement plus faibles que celles observées dans l'étude de Kath, soit respectivement 10 % et 3 % des 170

patients inclus [2]. Toutefois, si l'on extrait de notre étude le seul sous-groupe des patients exposés au Flammacérium, on observe, sur un effectif de 149 patients très similaire à celui de l'étude de Kath, que ce sous-groupe concentrait la presque totalité des méthémoglobinémies observées, avec des incidences similaires à celles rapportées par Kath. En revanche, les niveaux de méthémoglobémie que nous avons observés paraissaient nettement inférieurs à ceux obtenus par Kath. Ceci est clairement illustré par la nécessité d'un traitement par bleu de méthylène chez 5 patients dans la cohorte de Kath, et aucun dans la nôtre.

Une explication de cette absence de répercussion clinique, contrairement à la littérature antérieure, pourrait résider dans l'administration systématique de plusieurs anti-oxydants aux patients graves dans notre centre : acide ascorbique (vitamine C) principalement, mais aussi alpha-tocophérol et sélénium. Parmi ceux-ci, la vitamine C est connue pour prévenir et même traiter les méthémoglobinémies [65], à des doses similaires à notre posologie habituelle de 1000 mg.

### **5. 3. Imputabilité au Flammacérium et aux autres facteurs de risque étudiés**

Cette étude est la première à documenter formellement une association entre méthémoglobémie et exposition au Flammacérium. En effet, contrairement à Kath et coll. [2], nous avons étudié une cohorte qui comprenait aussi un groupe contrôle de patients non exposés, ce qui était pourtant le minimum pour prétendre mettre en évidence une telle association. Surtout, nous avons également analysé les autres facteurs susceptibles d'être associés à une méthémoglobémie. Ceci nous a permis d'analyser l'association entre l'exposition au Flammacérium et ses modalités d'une part, et la méthémoglobémie d'autre part, en ajustant au besoin sur ces facteurs. Ainsi, une forte association entre l'exposition au Flammacérium et l'apparition d'une méthémoglobémie supérieure ou égale à 3 % a été mise en évidence dans notre cohorte en analyse univariée, et confirmée en analyse multivariée avec un OR ajusté à 5,4 [IC 95 % 1,4 – 21,1]. Le risque de méthémoglobémie augmentait avec la surface exposée, mais sans effet de cumul. Cet effet-dose était établi en analyse multivariée avec un OR ajusté à 7,8 [IC95 % 1,5 – 40,8]. Nous avons donc établi qu'une exposition antérieure au Flammacérium, quelles que soient la surface traitée et la durée du traitement, d'une part, et la surface exposée au Flammacérium au moment de la mesure de méthémoglobine d'autre part, sont deux facteurs indépendamment associés au risque de méthémoglobémie. Le troisième facteur indépendamment associé à la survenue d'une méthémoglobémie biologique dans notre cohorte était la présence d'une inhalation de fumées. En revanche, ni les autres facteurs classiques de gravité des brûlures, soit la surface



cutanée brûlée totale ou en 3ème degré et l'âge, ni le tabagisme (non étudié en analyse multivariée du fait des données manquantes sur ce point), ni l'exposition aux autres traitements oxydants, soit l'eau de javel en bains et le monoxyde d'azote inhalé, n'étaient associés à la survenue d'une méthémoglobinémie.

Du fait de la rareté des méthémoglobinémies, même seulement biologiques, dans notre cohorte (26 cas seulement), cette étude n'avait cependant pas la puissance suffisante pour mettre en évidence plus de trois facteurs associés à leur survenue. En outre, le seuil conventionnel de 3 % pour définir la méthémoglobinémie pathologique est en partie arbitraire. Nous avons donc étudié par régression linéaire multivariée la valeur maximale, même non pathologique, de méthémoglobine, afin de mettre en évidence les facteurs associés à son augmentation. Grâce à cette analyse plus fine, nous avons établi qu'outre les trois facteurs précédents, un quatrième était associé à la valeur maximale de méthémoglobine indépendamment des trois autres : la surface cutanée brûlée totale.

Le taux de mortalité plus élevé parmi les patients ayant une méthémoglobinémie supérieure à 3%, pourtant infraclinique, est explicable. En effet, l'inhalation de fumées, et la SCB si l'on considère les résultats du modèle linéaire multivarié de la méthémoglobine maximale, sont des facteurs bien connus de majoration de la mortalité des brûlés graves. Or ce sont également, d'après notre étude, des facteurs de majoration de la méthémoglobine. Il n'est donc pas surprenant de constater cette apparente association entre niveau de méthémoglobinémie maximale et mortalité. En somme, plutôt qu'à la méthémoglobinémie, la mortalité peut être reliée à la gravité des brûlures et à leurs autres conséquences générales.

#### **5. 4. Limites de l'étude**

Notre étude ne s'est déroulée que dans un seul centre de traitement des brûlés. Ses résultats sont ainsi le reflet de la population de patients brûlés admise au CTB de l'HIA Percy et de ses pratiques.

A cet égard, notre politique de supplémentation en micro-nutriments pourrait avoir joué un rôle protecteur contre la méthémoglobinémie du fait des anti-oxydants utilisés, déjà mentionnés.

La surface cutanée brûlée totale et la surface cutanée brûlée au 3<sup>ème</sup> degré ont été évaluées pour chaque patient à l'admission. Par la suite, la surface cutanée brûlée traitée ou opérée était notifiée dans les observations cliniques quotidiennes avec moins de précision qu'à

l'admission. Il existe donc une incertitude quant à la connaissance exacte de l'exposition au Flammacérium.

Malgré les précautions prises pour limiter le risque de multicollinéarité, celle-ci ne peut pas être totalement exclue. En effet, la SCB et l'exposition au Flammacérium ne peuvent pas être totalement décorrélées, même si la corrélation est plus marquée avec la SCB3, et si les écarts par rapport au protocole d'utilisation du Flammacérium dans notre CTB affaiblissent du reste cette corrélation.

Enfin, le cas des rares patients ayant une prédisposition génétique à une méthémoglobémie grave n'a pas pu être étudié.

## **5. 5. Conséquences pour la pratique clinique et perspectives**

La réalité de l'association entre exposition au Flammacérium et méthémoglobémie, telle qu'elle ressort de notre étude, justifie de mettre en place des précautions d'utilisation : probablement l'apport quotidien de vitamine C, la surveillance quotidienne de la méthémoglobémie lors de l'utilisation du Flammacérium d'autant plus que la surface cutanée traitée est importante, ou que l'intégrité cutanée est atteinte (escarrotomies avec un risque de contact direct entre Flammacérium sur les tissus sous-cutanés et les aponévroses musculaires ; beaucoup plus rarement fasciotomies). Il faut aussi tenir compte des autres facteurs prédisposants: l'anémie, le sepsis ou encore l'acidose [46]. Dans ces conditions, on peut raisonnablement anticiper des méthémoglobémies rares, et exceptionnellement suffisamment graves pour nécessiter un traitement spécifique par bleu de méthylène.

Afin de diagnostiquer rapidement une intoxication au CO ou une augmentation de la méthémoglobine, des oxymètres de pouls multi-longueurs d'onde (par exemple mesure de la SpMet avec le Masimo Rad-57) pourraient être utilisés. Ils ont l'avantage de ne pas être invasifs et d'obtenir un résultat rapidement avec une incertitude voisine de 0,5% [75;76]. On peut ainsi espérer que la précocité de la détection d'une méthémoglobémie permettrait de mettre en œuvre plus tôt des mesures correctrices de nature à empêcher son aggravation jusqu'à atteindre les seuils de traduction clinique.

## 6. CONCLUSION

Le Flammacérium® est un traitement topique intéressant à la phase initiale de la prise en charge de brûlures graves en raison de deux propriétés. En effet, outre ses propriétés anti-infectieuses, en fixant dans l'escarre le LPC, il prévient le passage systémique de ce résidu toxique de nécrose cutanée. La limitation de ce phénomène permet de réaliser des excisions chirurgicales étagées des zones nécrotiques. Cependant, des cas de méthémoglobinémie grave imputée au Flammacérium dans la littérature ont conduit des équipes spécialisées à rejeter ce traitement.

Pour mieux évaluer l'implication potentielle du Flammacérium, nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique sur dix ans. Tous les brûlés hospitalisés à la phase aiguë et ayant eu au moins une mesure de méthémoglobinémie sur une gazométrie ont été inclus.

Pour chacun de ces patients, on s'est intéressé à la méthémoglobinémie maximale au cours de l'hospitalisation. Dans cette cohorte de 721 brûlés graves, l'incidence de méthémoglobinémie était faible. En effet, 3,6 % des patients ont présenté une méthémoglobinémie biologique, dont une majorité infraclinique et seulement 0,4 % une méthémoglobinémie élevée. Aucun n'a nécessité de traitement par bleu de méthylène. La mortalité a été plus élevée chez les patients avec méthémoglobinémie  $\geq 3$  % (38%) que dans le groupe sans méthémoglobinémie (18,4 %,  $p < 0,001$ ), mais aucun décès n'a été rapporté à la méthémoglobinémie. Seuls 3 facteurs étaient indépendamment associés à une méthémoglobinémie supérieure ou égale à 3 % en régression logistique multivariée: la présence d'une inhalation de fumées (OR = 3,0 [1,0-8,5]), la surface exposée au Flammacérium lors de la mesure (OR = 7,8 [1,5 – 40,8]), et la présence d'une exposition antérieure au Flammacérium (OR = 5,4 [1,4 – 21,1]).

Notre étude a donc établi sur une cohorte importante de brûlés graves que l'exposition au Flammacérium est associée à la survenue d'une méthémoglobinémie biologique, indépendamment d'autres facteurs de gravité des brûlures comme l'inhalation de fumées et la surface cutanée brûlée. Elle conduit cependant à réviser en nette baisse le risque estimé d'après les études précédentes. Elle suggère également que la portée clinique de ce risque est très limitée avec un protocole de prise en charge qui comprend une supplémentation systématique par anti-oxydants dont l'acide ascorbique, qui pourraient avoir joué un rôle protecteur. Enfin, le traitement par Flammacérium est d'autant plus sûr qu'il est conduit sous surveillance de la méthémoglobinémie. Cette tâche sera de plus en plus facilitée par les techniques récentes de monitoring continu couplé à la saturométrie. Au total, au regard des bénéfices élevés attendus d'un traitement par Flammacérium, le risque de méthémoglobinémie biologique associée est certes avéré mais trop faible et d'impact clinique trop limité pour en contester l'indication.

## 7. REFERENCES

- [1] Analyse des données du PMSI, Institut national de veille sanitaire. Janvier 2014. <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2014/Hospitalisations-pour-brulures-a-partir-des-donnees-du-Programme-de-medicalisation-des-systemes-d-information>
- [2] Kath MA. Incidence of methemoglobinemia in patients receiving cerium nitrate and silver sulfadiazine for the treatment of burn wounds: A burn center's experience. *Wound Rep Reg* (2011) 19 201–204
- [3] Hettiaratchy S. Initial management of major burn : II-assessment and resuscitation, *British medical journal* (2004), volume 329
- [4] Smith J.J. A comparison of serial halving and the rule of nines as a pre-hospital assessment tool in burns. *British journal of plastic surgery* (2005) 58, 957-967
- [5] Hörbrand F, Schrank C, Henckel-Donnersmarck G, Mühlbauer W. Integration of preexisting diseases and risk factors in the Abbreviated Burn Severity Index (ABSI). *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2003 Mar;38:151-7
- [6] Andel D, Kamolz LP, Niedermayr M, Hoerauf K, Schramm W, Andel H. Which of the Abbreviated Burn Severity Index Variables Are Having Impact on the Hospital Length of Stay? *J Burn Care Res* 2007;28:163-166
- [7] Lionelli GT, Pickus EJ, Beckum OK , et al. A Three Decade Analysis of Factors Affecting Burn Mortality in the Elderly. *Burns* 2005;31:958-3
- [8] Edelman DA, White MT, Tyburski JG, Wilson RF. Factors affecting prognosis of inhalation injury. *J Burn Care Res*. 2006 Nov-Dec;27(6):848-53)
- [9] Jault P. The first hours after severe burns, *Journée européenne des Urgences et de Réanimation* (2012) 24, 138-146
- [10] Munster et al , Reversal of postburn immunosuppression with low-dose polymyxin B. *J Trauma*. 1986 Nov; 26(11):995-8
- [11] Jones EB. Prophylactic anti-lipopolysaccharide freeze-dried plasma in major burns: a double blind controlled trial. *Burns*. 1995 Jun;21(4):267-72
- [12] Allgower M. Burn toxin in mouse skin. *J Trauma*. 1973 Feb;13(2):95-111]
- [13] Schoenenberger et al. Experimental evidence for a significant impairment of host defense for gram-negative organisms by a specific cutaneous toxin produced by severe burn injuries. *Surg Gynecol Obstet*. 1975 Oct;141(4):555-61
- [14] Burke et al. Primary burn excision and immediate grafting: a method shortening illness. *J Trauma*. 1974 May;14(5):389-95
- [15] Tompkins et al. Prompt eschar excision: a treatment system contributing to reduced burn mortality. A statistical evaluation of burn care at the Massachusetts General Hospital (1974-1984). *Ann Surg*. 1986 Sep;204(3):272-81
- [16] Herndon et al. A comparison of conservative versus early excision. Therapies in severely burned patients. *Ann Surg*. 1989 May;209(5):547-52; discussion 552-3
- [17] Monafo L. The use of topical cerium nitrate–silver sulfadiazine in major burn injuries. *Panminerva Med* 1983; 25: 151]
- [18] Monafo WM. Water-soluble cerium (cerous) salts in bur therapy. New York, USA: Research Corporation, 1976
- [19] Monafo WW, Tandon SN, Ayvazian VH, Tuchschildt J, Skinner AM, Deitz F. Cerium nitrate: a new topical antiseptic for extensive burns. *Surgery* 1976; 80: 465–73
- [20] Ravat F. Antibiotics and the burn patient. *Burns*. 2011 Feb;37(1):16-26. doi: 10.1016/j.burns.2009.10.006. Epub 2010 May 26
- [21] Rowley-Conwy G. Infection prevention and treatment in patients with major burn injuries. *Nurs Stand*. 2010 Oct 20-26;25(7):51-2, 54, 56-8 passim
- [22] Avni T. Prophylactic antibiotics for burns patients : systematic review and meta-analysis]
- [23] Pruitt BA Jr., McManus AT, Kim SH, Goodwin CW. Burn wound infections: current status. *World J Surg* 1998; 22: 135–45]

- [24] Garner JP, Heppell PS. Cerium nitrate in the management of burns. *Burns* 2005; 31: 539–47
- [25] Fox Jr CL, Monafó Jr WW, Ayvazian VH, Skinner AM, Modak S, Stanford J, et al. Topical chemotherapy for burns using cerium salts and silver sulfadiazine. *Surg Gynaecol Obstet* 1977;144:668–72
- [26] Signe-Picard C, Cerdan MI, Naggara C, Téot L. Flammacérium in the formation and stabilisation of eschar in chronic wounds. *J Wound Care*. 2010;19(9):369-70, 372, 374 passim
- [27] Bull JP. Revised analysis of mortality due to burns. *Lancet* 1971; 2(7734):1133–4
- [28] Allgöwer M. Pernicious effectors in burns. *Burns* 34S1 (2008) s1–s55
- [29] Marone P, Monzillo V, Perversi L, Carretto E. Comparative in vitro activity of silver sulfadiazine, alone and in combination with cerium nitrate against staphylococci and Gram-negative bacteria. *J Chemother* 1998;10(1):17–21]
- [30] De Gracia CG. An open study comparing topical silver sulfadiazine and topical silver sulfadiazine–cerium nitrate in the treatment of moderate and severe burns. *Burns* 2001; 27:67–74
- [31] Kremer et al. The present status of research in burn toxins. *Intensive Care Med*. 1981 Jan;7(2):77-87
- [32] Kistler D. Increased survival rates by topical treatment of burns with cerium nitrate. *Eur Surg Res*. 1990;22(5):283-90
- [33] Scheidegger D. Survival in major burn injuries treated by one bathing in cerium nitrate. *Burns*. 1992 Aug;18(4):296-300
- [34] Hansbrough JF. Characterization of the immunosuppressive effect of burned tissue in an animal model. *J Surg Res*. 1984 Nov;37(5):383-93
- [35] Peterson VM. Topical cerium nitrate prevents postburn immunosuppression. *J Trauma*. 1985 Nov;25(11):1039-44
- [36] Sparkes BJ. Mechanisms of immune failure in burn injury. *Vaccine*. 1993;11(5):504-10
- [37] Allgower M. Burning the largest immune organ. *Burns*. 1995;21 Suppl 1:S7-47
- [38] Sparkes BJ. Immunological responses to thermal injury. *Burns*. 1997 Mar;23(2):106-13
- [39] Attof Rachid. Methemoglobinemia by cerium nitrate poisoning. *Burns*. Volume 32, Issue 8, December 2006, Pages 1060–1061
- [40] Poredos P. Severe methemoglobinaemia due to benzocaine-containing ‘burn cream’: Two case reports in an adult and in a child. *Burns*. Volume 37, Issue 7, November 2011, Pages e63–e66
- [41] Flexman AM et al. Dark green blood in the operating theatre. *Lancet* 2007 Jun 9;369(9577):1972
- [42] Darling RC, *Am J physiol*, 1942; 137:56
- [43] Do Nascimento T. S. Methemoglobinemia: from diagnosis to treatment. *Rev. Bras. Anesthesiol.* vol.58 no.6 Campinas Nov./Dec. 2008. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942008000600011>
- [44] Le Cam Y. and al, Méthémoglobinémie par inhalation de poppers, *Réan urg*, 1997
- [45] Faivre-Fiorina B., A. Caron, P. Labrude, C. Vigneron. Erythrocyte, plasma and substitute hemoglobins facing physiological oxidizing and reducing agents. *Ann Biol Clin (Paris)*, 56 (September–October (5) (1998), pp. 545–556
- [46] Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM. Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:265–73]
- [47] Beauvais P. Les méthémoglobinémies héréditaires. *Arch Pediatr*, 7 (2000), pp. 513–518
- [48] Posthumus MD, van Berkel W. Cytochrome b5 reductase deficiency, an uncommon cause of cyanosis. *Neth J Med* 1994;44:136–40
- [49] Manel J. Méthémoglobinémies recensées dans la base nationale des cas. Rapport du comité de coordination de toxicovigilance, 2008
- [50] Book A, Fehlandt C, Krija M, Radke M, Pappert D. Methemoglobin intoxication by prilocaine in E.M.L.A. Accidental intoxication of an infant with scald injuries. *Anaesthesist* 2009;58:370–4

- [51] Couper RT. Methaemoglobinaemia secondary to topical lignocaine/prilocaine in a circumcised neonate. *J Paediatr Child Health* 2000;36:406–7
- [52] Mérieau E. Métoclopramide et méthémoglobininémie néonatale. *Archives de Pédiatrie*, Volume 12, Issue 4, April 2005, Pages 438-441
- [53] Kurapati S, Mehta A, Jain P. Benzocaine-induced methemoglobinemia. *J Bronchol* 2007;14:41–4
- [54] Collins JF. Methemoglobinemia as a complication of 20% benzocaine spray for endoscopy. *Gastroenterology* 1990;98:211–3
- [55] Guay J. Methemoglobinemia related to local anesthetics: a summary of 242 episodes. *Anesth Analg* 2009;108:837–45
- [56] Nioloux C., et al. Anesthésie locale par crème « EMLA » et risque de méthémoglobininémie chez le prématuré. *Arch Pediatr*, 2 (1995), pp. 291–292
- [57] Dinneen SF, Mohr DN, Fairbanks VF. Methemoglobinemia from topically applied anesthetic spray. *Mayo Clinic Proc* 1994;69:886–8
- [58] Moretti S. Pulse oximetry in methemoglobinemia. *Archives de Pédiatrie*. Volume 3, Issue 3, March 1996, Pages 258–260]
- [59] Barker SJ, Tremper KK, Hyatt J - Effects of methemoglobinemia on pulse oximetry and mixed venous oximetry. *Anesthesiology*, 1989;70:112-117
- [60] Jessica A. Cortazzo and al, Methemoglobinemia: a review and recommendations for management, *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 2013
- [61] Volter F. Oxygen saturations. Which is the best? *Ann Biol Clin (Paris)*. 2003 Mar-Apr;61(2):175-81
- [62] Cannon DJ. Methemoglobin. *Therapeutic drugs monitoring (AACC)* 1991;13:3-4
- [63] Tremper K, Barker S, *J Crit ill* 1988
- [64] Jones AL et al, Methemoglobinémies toxiques. *Toxicologie d'urgence*, 2008
- [65] Wolak 3., and al. Methemoglobinemia in critically ill burned patients. *Am J Crit Care*, 14 (March (2)) (2005), pp. 104–108
- [66] Jansen T, Barnung S, Mortensen CR et al. - Isobutyl-nitrite-induced methemoglobinemia; treatment with an exchange blood transfusion during hyperbaric oxygenation. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003;47:1300-1301
- [67] Finch C. Treatment of intracellular methemoglobinemia. *Bull N Engl Med Center*. 1947
- [68] Suyama H et al. Methemoglobinemia induced by automobile exhaust fumes. *J Anesth*, 2005; 19:333-335
- [69] Siebert C, Kroeber S, Lutter N - Prolonged postoperative disorientation after methylene blue infusion during parathyroidectomy. *Anesth Analg*, 2005;101:608-609
- [70] Haymond S, Cariappa R, Eby CS et al. - Laboratory assessment of oxygenation in methemoglobinemia. *Clin Chem*, 2005;51: 434-444
- [71] Chou TD, and al. Methemoglobinemia secondary to topical silver nitrate therapy – a case report. *Burns* 1999;25:549–52
- [72] Shimokawa H, Flavahan PM. Natural course of the impairment of endothelium dependent relaxation after balloon removal in porcine coronary arteries. *Cir Res* 1989 ; 65 : 740-53
- [73] Wennman A, Benthin G, Edlung A et al. Metabolism and excretion of nitric oxide in humans. An experimental and clinical study. *Circ Res* 1993 ; 73 : 1121-7
- [74] Coetzee E. The use of topical, un-buffered sodium hypochlorite in the management of burn wound infection. *Burns*. 2012 Jun;38(4):529-33. doi: 10.1016/j.burns.2011.10.008. Epub 2011 Nov 17
- [75] Barker SJ, Curry J, Redford D, Morgan S. Measurement of carboxyhemoglobin and methemoglobin by pulse oximetry. *Anesthesiology* 2006;105:892–7
- [76] Zaouter C1, Zavorsky GS. The measurement of carboxyhemoglobin and methemoglobin using a non-invasive pulse CO-oximeter. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012 Jul 1;182(2-3):88-92. doi: 10.1016/j.resp.2012.05.010. Epub 2012 May 15

## 8. TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES

### - TABLEAUX :

Tableau 1 : Données démographiques et cliniques de la population étudiée

Tableau 2 : Incidence de méthémoglobinémie biologique dans la cohorte (N = 721) et répartition par niveau de gravité

Tableau 3 : Nombre de patients exposés aux oxydants

Tableau 4 : Incidence de méthémoglobinémie biologique selon les agents oxydants dans le groupe des patients ayant une MetHb > 3% (3b, N=26)

Tableau 5 : Exposition aux agents oxydants et antécédents par rapport à la méthémoglobinémie maximale, quelle que soit sa valeur.

Tableau 6 : Analyse univariée : étude des facteurs associés à une méthémoglobinémie biologique (3% ou plus).

Tableau 7 : Analyse multivariée par régression logistique pas à pas descendante : étude des facteurs associés à une méthémoglobinémie significative (3% ou plus)

Tableau 8 : Analyse multivariée par régression linéaire pas à pas descendante : facteurs associés à la valeur de méthémoglobinémie maximale (pathologique ou non)

### - FIGURES :

Figure 1 : Estimation de la surface cutanée brûlée par la Méthode de Lund et Browder pour l'enfant et l'adulte

Figure 2 : Correspondance histologique des différentes profondeurs de brûlure

Figure 3 : Sulfadiazine argentique

Figure 4 : Nitrate de Cérium

Figure 5 : Hémoglobine : association de 4 globines, 4 hèmes et 4 ions de fer ferreux

Figure 6 : Noyau hème et Noyau hématine

Figure 7 : Courbe de dissociation de l'hémoglobine (Barcroft)

Figure 8 : Voies de réduction de la méthémoglobine

Figure 9 : Formation de la Méthémoglobine

Figure 10 : Oxymètre de pouls

Figure 11 : Co-oxymètre vs Oxymètre de pouls

Figure 12 : sang couleur chocolat

Figure 13 : Bleu de Méthylène

Figure 14 : Action du Bleu de Méthylène

Figure 15 : Distribution de la méthémoglobinémie en fonction du nombre de patients

Figure 16 : Syndrome de déprivation en oxygène

Figure 17 : Diagramme de flux

Figure 18 : Histogramme des surfaces cutanées brûlées des patients au sein de la cohorte

Figure 19 : Incidence de la méthémoglobinémie dans la cohorte

Figure 20 : Différence de répartition des surfaces cutanées brûlées totales (SCB) et des surfaces cutanées brûlées au 3<sup>ème</sup> degré (SCB3) entre le groupe de patients avec méthémoglobinémie maximale < 3% et le groupe de méthémoglobinémie maximale ≥ 3

Figure 21 : Méthémoglobinémie maximale comparée entre le sous-groupe des patients survivants et celui des décédés pendant l'hospitalisation

## 9. ANNEXES

Segment corporel	Surface atteinte	
	Adulte	Enfant
Tête et cou	9 %	17 %
Face antérieure du tronc	18 %	18%
Face postérieure du tronc	18 %	18%
Chaque jambe	18 %	14%
Chaque bras	9 %	9%
Périnée	1 %	1%
Total	100 %	100%

**Annexe 1 : Règle neuf de Wallace**

GAZ ASPHYXIANT	ORIGINE	PHYSIOPATHOLOGIE / EFFET
<b>Monoxyde de carbone (CO)</b>	Combustion incomplète	<b>Fixation sur les hémoprotéines :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>hémoglobine</b> (affinité 250 fois supérieure à celle de l'O<sub>2</sub>), entraînant une hypoxie tissulaire,</li> <li>- <b>myoglobine</b> (bradycardie, rhabdomyolyse),</li> <li>- <b>cytochrome a3 des chaînes respiratoires mitochondriales</b> (dépolérisation neuronale, largage de cathécolamines et acides aminés excitateurs, initiant l'apoptose et causant des séquelles neurologiques)</li> </ul>
<b>Acide cyanhydrique (HCN), acrylonitrile, cyanure de vinyle</b>	Laine, soie, coton Plastiques (ABS...)	<b>Blocage du cytochrome oxydase :</b> mort cellulaire par carence en ATP <b>Diminue le taux létal du CO</b>
<b>CO2</b>	Combustion (tout matériau)	<b>Acidose respiratoire</b> <b>Polypnée réactionnelle</b> (la fréquence respiratoire est multipliée par un facteur 1,5 en cas d'augmentation de 2% de CO <sub>2</sub> , par un facteur 3 avec 5% de CO <sub>2</sub> , et par un facteur 9 avec 10% de CO <sub>2</sub> ) <b>Augmentation du débit sanguin cérébral</b> (1% par augmentation de pression en CO <sub>2</sub> de 1 mmHg au-delà de 40 mmHg)
<b>NO, NO2 (NOx) (gaz roux)</b>	Végétaux, polyuréthane (colles, peintures...)	Irritation, dyspnée (inhibition de la cytochrome-oxydase), OAP en 6-48h, asthme tardif (par diminution de l'activité muco-ciliaire par effet oxydant de NO <sub>2</sub> °), smog/pluies acides
<b>H2S, SO2 (œuf pourri)</b>	Fuel, pétrole (polymères soufrés), algues vertes ...	Irritation, hypotension artérielle, troubles de conscience, OAP, asphyxie par action directe sur la cytochrome-oxydase (blocage des sites métalloporphyriniques)

**Annexe 2 : Gaz asphyxiants**



GAZ IRRITANT	ORIGINE	EFFET
Suies	Microparticules azotés/carbonés	Film adhérent à l'épithélium bronchique <b>chargé d'irritants</b> . Brûlures thermiques/chimiques des VAS.
<b>Gaz acides inorganiques :</b> HCl (PVC), HBr/Br <sub>2</sub> (produits ignifugés), HF (Téflon)...		Irritation des muqueuses (pulmonaires, oculaires) Hypocalcémie mortelle avec HF
<b>Produits organiques carbonés : formaldéhyde</b> , acide acétique (bois, papiers), <b>acroléine</b> (hydrocarbures)...		Irritation des muqueuses (pulmonaires, oculaires)
<b>Produits organiques azotés :</b> NH <sub>3</sub> (polyamides, engrais), isocyanates		Irritation des muqueuses (pulmonaires, oculaires, cutanées)
<b>Toxicité spécifique :</b> benzène, dioxine, dibenzofurane		Cancérogène, foetotoxique, hépatotoxique (dioxine), hématotoxique (benzène), allergies...

### Annexe 3 : Gaz irritants



MINISTÈRE DE LA DÉFENSE



HOPITAL D'INSTRUCTION  
DES ARMEES PERCY  
Secrétariat Général du Médecin Chef

Dossier suivi par :  
AAP1 Stéphane LAMBERT  
01.41.46.60.12

Clamart, le 25 mars 2015

N° 259/DEF/HIA PERCY/SGMC/SL

Le médecin général inspecteur Christian Plotton  
Médecin chef de l'hôpital d'instruction des armées Percy

à

Monsieur le Médecin en chef Thomas LECLERC  
Chef de service du centre de traitement des brûlés

**Objet :** Demande du Médecin en chef Thomas LECLERC, concernant un projet de recherche clinique intitulé : « **Méthémoglobinémie chez les brûlés graves : impact du nitrate de cérium associé à la sulfadiazine argentine** »

**Références :** Instruction n° 549/DEF/DCSSA/EPG/ECX du 23 avril 2003.

Vous avez soumis au comité d'éthique et des expérimentations cliniques de l'hôpital pour avis le projet cité en objet.

Conformément aux dispositions de l'article L. 4113-6 du code de la santé publique et de l'instruction citée en référence, j'ai l'honneur de vous faire connaître que le comité a émis un avis favorable.

Hôpital d'instruction des armées Percy  
101 avenue Henri Barbusse – BP 406 – 92141 CLAMART Cedex

**Annexe 4 : accord du Comité d'éthique**

## **10. SERMENT D'HIPPOCRATE**

**Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

**Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.**

**Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.**

**J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.**

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.**

**Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.**

**Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.**

**Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.**

**Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.**

**J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.**

**Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses: que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.**

## 11. LISTE DES ABREVIATIONS

### Composés chimiques :

CB5R : cytochrome b5 réductase

Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> : nitrate de cérium

COHb : carboxyhémoglobine

Fe<sup>2+</sup> : fer ferreux

Fe<sup>3+</sup> : fer ferrique

G6PD : glucose - 6 - phosphate déshydrogénase

MetHb : méthémoglobine

NADH : nicotinamide adénine dinucléotide

NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NO : monoxyde d'azote

O2Hb : oxyhémoglobine

### Abréviations :

ADH : hormone anti-diurétique

AIC : critère d'information Akaike

CNIL : Comité National de l'Informatique et des Libertés

CTB : Centre de Traitement des Brûlés

FiO<sub>2</sub> : fraction inspirée en oxygène

GDS : gaz du sang

Hb : hémoglobine

HbF : hémoglobine fœtale

HbM : hémoglobinose M

IFI : inhalation aux fumées d'incendie

IGS2 : score de gravité en Réanimation

InVS : institut national de veille sanitaire

PaO<sub>2</sub> : pression artérielle en oxygène

Ppm : parties par million, désignant une concentration d'un gaz dans l'air en centimètre cube ou millilitre par mètre cube à 25°C sous la pression atmosphérique de 760mm Hg

SCB : surface cutanée brûlée

SCB3 : surface cutanée brûlée au 3<sup>ème</sup> degré

SCT : surface cutanée traitée

SFETB : Société Française d'Etude et de Traitement des Brûlés

SaO<sub>2</sub> : saturation artérielle en oxygène

SpO<sub>2</sub> : saturation partielle en oxygène

SSD : sulfadiazine argentique

## 12. RESUME

### Méthémoglobinémie chez les brûlés graves : impact du Nitrate de cérium associé à de la Sulfadiazine argentique

**Introduction:** Chez les patients ayant une surface corporelle brûlée de plus de 30%, un traitement local nommé Flammacérium est couramment utilisé pour ses propriétés antiseptiques et cicatrisantes. Néanmoins, il serait à l'origine d'une méthémoglobinémie allant de la cyanose jusqu'à l'arrêt cardiaque. Certaines équipes médicales préfèrent ne pas utiliser ce traitement pour éviter cette complication décrite dans la littérature.

**Patients et Méthodes:** Une étude rétrospective, monocentrique, portant sur une cohorte de 721 patients, entre Janvier 2003 et Janvier 2013 au CTB de l'HIA Percy, a permis d'étudier la relation entre l'exposition au Flammacérium et la méthémoglobine. Chaque patient admis à la phase aiguë de sa brûlure et ayant eu une gazométrie artérielle a été inclus dans l'étude.

**Résultats:** 26 patients avaient une méthémoglobinémie supérieure à 3% (3,6%) et 3 patients une méthémoglobinémie supérieure à 10% (0,4%). Lorsque la méthémoglobinémie atteignait un niveau toxique, aucune symptomatologie n'a néanmoins été à l'origine d'une prise en charge spécifique. Après analyse multivariée, la surface cutanée brûlée, l'inhalation de fumées d'incendie et l'exposition au Flammacérium étaient significativement associées à une augmentation de la méthémoglobinémie ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion:** En conclusion, le traitement local par Flammacérium est associé de manière significative à l'élévation de la méthémoglobinémie. Néanmoins, la totalité des méthémoglobinémies étaient infracliniques. Devant le rapport bénéfice/risque chez les brûlés graves, ce traitement peut ainsi être utilisé sous réserve d'un apport journalier d'anti-oxydant comme la vitamine C.

**Mots-clés:** Flammacérium, surface cutanée brûlée, monoxyde d'azote, méthémoglobinémie, eau de javel, inhalation de fumées, brûlés graves

### Methemoglobinemia in serious burns : impact of cerium nitrate associated with silver sulfadiazine

**Introduction:** For patients with a body surface area burned more than 30%, a local treatment named Flammacerium is commonly used for its antiseptic and healing properties. Nevertheless, it is the cause of methemoglobinemia from cyanosis to cardiac arrest. Some medical teams prefer not to use this treatment to avoid this complication which is described in the literature.

**Patients and Methods:** A retrospective, single-center study of a cohort of 721 patients between January 2003 and January 2013 in Burn Treatment Center of HIA Percy was used to assess the relationship between exposure to Flammacerium and methemoglobinemia. In this study was included each patient admitted to the acute phase of the burn and having had arterial blood gases.

**Results:** 26 patients had a methemoglobinemia over 3% (3.6%) and 3 patients a methemoglobinemia over 10% (0.4%). When methemoglobinemia reached toxic levels, no symptoms were at the origin of a specific treatment. After multivariate analysis, the burned skin surface, inhalation of fire smoke and exposure to Flammacerium were significantly associated with an increase in methemoglobinemia ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion:** As a conclusion, local treatment with Flammacerium is significantly associated with elevated methemoglobinemia. Nevertheless, all methemoglobinemia were subclinical. Faced with the risk / benefit ratio in severe burns, this treatment can thus be used, subject to a daily intake of antioxidant like vitamin C.

**Keywords:** Cerium nitrate, burned skin surface, azote monoxide, methemoglobinemia, sodium hypochlorite, smoke inhalation, serious burn